Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

HISTOLOGISCHE BEFUNDE AM RÜCKENMARK DER RATTE NACH TEMPORÄRER OKKLUSION DER AORTA THORACICA

Beitrag zur ischämischen Läsion der grauen Substanz des ZNS.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Juliane Dralle
Celle

1974

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

HISTOLOGISCHE BEFUNDE AM RÜCKENMARK DER RATTE NACH TEMPORÄRER OKKLUSION DER AORTA THORACICA

Beitrag zur ischämischen Läsion der grauen Substanz des ZNS.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Juliane Dralle
Celle

Referent: Prof.Dr. H. Schneider

Korreferent: Prof.Dr. H.J. Merker

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der freien Universität Berlin

Promoviert am: 14.5.74

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

Histologische Befunde am Rückenmark der Ratte nach temporärer Okklusion der Aorta thoracica.

Beitrag zur ischämischen Läsion der grauen Substanz des ZNS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0094

1 EINLEITUNG

Manipulationen im Bereich der deszendierenden thorakalen, aber auch der abdominalen Aorta können zu einer Verminderung des Blutflusses und zu einer Schädigung des Lumbalmarkes führen. Beispiele für solche Läsionen sind sowohl aus der Klinik als auch aus der experimentellen Neuropathologie bekannt.

In der Klinik sind Schädigungen des Rückenmarkes nach operativen Eingriffen (Aortenaneurysma, Aortenisthmusstenose) an der Aorta beobachtet worden. Die Häufigkeit von Rückenmarkskomplikationen wurde von BREWER et al. (9) mit 0, 41 %, von BORST und LEMBCKE (8) sogar mit 0,7 - 4,7 % angegeben. Bei nicht operierten disseziierenden Aortenaneurysmen (31, 33, 39, 50, 64) fanden sich Nekrosen der zentralen Grisea, aber auch des gesamten Rückenmarksquerschnittes.
In den letzten Jahren berichteten verschiedene Autoren (3, 5, 30, 35) über das Auftreten von Paraplegien der unteren Extremitäten nach wiederholtem Kreislaufstillstand. Entscheidend schien bei diesen Fällen Ausmaß und Dauer der Hypotension zu sein. Auch im Rahmen einer langdauernden

Gliederung

		Seite:
1	Einleitung	6
2	Material und Methodik	13
21	Versuchstiere	13
22	Versuche mit temporärer Rückenmarksischämie	13
23	Tötung und Fixierung	17
24	Herstellung der Präparate	19
241	Paraffin- und Zelloidinschnitte	19
242	Mikropalschnitte	19
3	Ergebnisse	21
31	Funktionelle Störungen	21
311	Überlebenszeit	21
312	Neurologische Symptomatik	26
32	Morphologische Befunde am Rückenmark	29
321	Lokalisation der Ausfälle	29
322	Histologische Befunde	31
3221	Läsionstypen	31
3222	Läsionstyp nach kürzerer Ischämiezeit	32
3223	Läsionstyp nach längerer Ischämiezeit	47
33	Morphologische Befunde an sonstigen Organen	51
4	Diskussion	68
5	Zusammenfassung	84

Herzinsuffizienz können spinale Ausfälle auftreten (5, 23, 45, 76, 77).

Bei der vaskulären Myelopathie im höheren Lebensalter finden sich unter anderem Läsionen des oberen und unteren, manchmal auch isoliert des mittleren Thorakalmarkes mit einem Schwerpunkt im zentralen Vorderhorn (37, 52).

Das klinische Korrelat der Rückenmarksschädigung ist eine plötzlich einsetzende oder chronisch-progredient verlaufende, meist spastische Paraplegie oder Paraparese.

Morphologisch ist den untersuchten Fällen die besondere Empfindlichkeit der spinalen Grisea gegenüber einer temporären oder bleibenden Ischämie gemeinsam.

Die spezifische Vulnerabilität dieser Rückenmarksgebiete wurde von vielen Autoren auf die Unterbrechung der für die Blutversorgung der distalen Partien des Rückenmarkes entscheidenden Arteria radikularis magna zurückgeführt. Sie war die Voraussetzung für die zahlreichen Versuche mit temporärer Ischämie. Die Aortenokklusion an verschiedenen Tierspezies wurde zu einem klassischen Modell der experimentellen Neuropathologie und - Physiologie.

Erste Versuche wurden bereits im 17. Jahrhundert von STENON (Zit. in 56) vorgenommen. Nach einem Bauchschnitt am

Kaninchen ligierte STENON die Aorta in Höhe von L 4 und beobachtete bereits nach einer Minute eine schlaffe Lähmung der Hinterläufe. Die "Blutleere" in den Beinmuskeln machte er für die Parese verantwortlich. Die richtige Interpretation wurde ungefähr 200 Jahre später, 1866 von VULPIUS (Zit. in 56) und 1869 von SCHIFFER (Zit. in 18), gegeben, die den Versuch mit gleichem Ergebnis wiederholten, aber die Paraplegie auf eine Rückenmarksschädigung zurückführten.

In späteren Untersuchungen blieb das Kaninchen das klassische Versuchstier (19, 28, 41, 42, 46, 51), doch es wurden ebenfalls Experimente an Hunden (24, 58), Katzen (44, 66, 67, 70) und neuerdings an Ratten (47) durchgeführt.

Die beiden entscheidenden Parameter, die Abklemmungshöhe und -dauer variieren bei den einzelnen Tierspezies beträchtlich. Beim Kaninchen genügt die unblutige Kompression der Bauchaorta von außen bei Th 12 für 15 Minuten (28, 41, 42) zur Erzeugung einer Rückenmarksschädigung. Die Okklusion beim Hund muß mindestens oberhalb des Abganges der Mesenterialarterie (58), besser aber im thorakalen Bereich distal des Abganges der linken Arteria subclavia

(24) liegen; die geringste wirksame Kompressionszeit beträgt 40 Minuten. Bei Katzen und Ratten ist eine Abklemmung der Brustaorta über 15 bzw. 20 Minuten erforderlich (41, 42, 47). Längere Ischämiezeiten sind bei allen Tierspezies durch intestinale Blutungen und Nierenversagen mit einer sehr hohen Letalität belastet.
VAN HARREFELD und SCHADE (69) wandten 1962 an Katzen eine ganz andere Methode zur Erzeugung einer Rückenmarksischämie an. Nach einer Duraligatur in Höhe von Th 10 wurde der intraspinale Druck durch Volumeninfusion über den arteriellen Blutdruck angehoben. Der Nachteil dieser Methode dürfte in dem zusätzlich schädigenden Druckfaktor und der schlechten klinischen Übertragbarkeit liegen.

Morphologisch stehen bei allen Tierspezies die Ausfälle des Lumbalmarkes im Vordergrund. Bereits die ersten systematischen Untersuchungen von EHRLICH und BRIEGER 1884 (19) zeigten eine fast vollständige Zerstörung der grauen Substanz mit Ausnahme der Randstrukturen und der Substantia gelatinosa Rolandi. TUREEN verfolgte 1936 (66) den genauen zeitlichen Ablauf der histologischen Veränderungen des Rückenmarkes zwischen 1 Stunde und 21 Wochen nach Aortenokklusion. Er beschrieb neben der Ganglienzell-

schädigung auch eine Proliferation der Mikroglia. Für die funktionellen Störungen machte er hauptsächlich geschädigte große Nervenzellen verantwortlich. Dagegen stellten VAN HARREFELD und MARMONT 1939 (67) einen häufigeren Befall der kleineren Ganglienzellen fest. KROGH (41, 42) sah die Ursache hierfür in der besonderen Topik der Läsion. Der bevorzugte Befall des zentralen Vorderhorns mußte eine stärkere Schädigung der dort liegenden kleineren Ganglienzellen zur Folge haben, während die großen Neurone der Randstrukturen weniger betroffen waren. GELFAN und TARLOV (24) interpretierten die funktionellen Ausfälle als eine durch die Destruktion hervorgerufene Deafferenzierung oder Enthemmung der Motoneurone.

In jüngster Zeit ist die lumbale Grisea nach Ischämie auch ultrastrukturell untersucht worden. MERKER beschrieb 1969 (48) die Frühveränderungen an Vorderhornganglienzellen 15 Minuten nach 5 - 30 minütiger Ischämie und in einer weiteren Arbeit 1970 (49) auch bei abgestufter Manifestationszeit. VAN HARREFELD und KHATTAB (70) verfolgten vor allem den Ausfall synaptischer Kontakte an den Vorderhornzellen.

In allen bisherigen histologischen Untersuchungen lag der Schwerpunkt auf der Topik der Läsion und auf den Ver-

änderungen der Nervenzellen. Einige Autoren (7, 41, 66) beobachteten Auswirkungen auf Glia und Gefäße, doch wurde diesen für die Entwicklung der Nekrose keine große Bedeutung beigemessen. Fast alle sahen die Ganglienzelle als die anoxieempfindlichste Struktur des Nervengewebes an. Es wurde aber nicht geklärt, ob die Störung auf eine selektive Vulnerabilität der Nervenzelle zurückzuführen ist, oder ob Veränderungen des Neuropils, der Neuroglia und der terminalen Strombahn erst sekundär eine Schädigung von Ganglienzellen zur Folge haben.

Eine Lösung dieser Fragen konnte nicht allein mit der einfachen Lichtmikroskopie erreicht werden. Besonders die Beurteilung von Störungen in der geweblichen Organisation erforderten die genauere Untersuchung mit Semidünnschnitten. Es war notwendig, durch Wahl verschieden langer Manifestationszeiten den genauen Verlauf der Läsion zu verfolgen. Als Versuchstier wurde die Ratte gewählt, weil bei dieser Spezies noch keine morphologischen Befunde am ischämisch geschädigten Rückenmark erhoben worden sind und diese einen technischen Vorteil für die Herstellung von Semidünnschnitten bietet. Das kleine Rückenmark der Ratte erlaubt die Einbettung der wichtigsten Teile der spinalen Grisea in einem Block. Außerdem sind, wie

MATSUSHITA und SMITH (47) gezeigt haben, bei thorakaler Abklemmung über 20 Minuten eine hohe Überlebensrate und sichere funktionelle Ausfälle zu erreichen.

Ziel dieser Arbeit ist es,

1. die Reproduzierbarkeit des Ischämiemodells an der Ratte auch morphologisch nachzuweisen,
2. Veränderungen der Einzelelemente des Nerven-Glia-Gefäßkomplexes und ihre spezifische Vulnerabilität im geweblichen Zusammenhang zu untersuchen, und
3. die formale Genese der ischämischen Läsion zu diskutieren.

2 MATERIAL UND METHODIK

21 Versuchstiere

Es wurden 170 - 230 g schwere SPF - Wistar - Ratten verwendet, die ein bis zwei Monate alt waren. Die Tiere erhielten eine Standarddiät (Fa. Altromin) und Leitungswasser nach Belieben.

22 Versuche mit temporärer Rückenmarksischämie

Eine sichere Unterbrechung der Blutzirkulation in den lumbalen Abschnitten des Rückenmarks konnte nur durch eine intrathorakale Abklemmung der Aorta erreicht werden (24, 66). Die Höhe der Kompression mußte unterhalb der Arteria subclavia, im Bereich des 5. ICR, liegen. Die Dauer der Okklusion betrug früheren Befunden (41,42, 47) entsprechend zwischen 15 und 30 Minuten. Die Operation wurde grundsätzlich nach der von MATSUSHITA und SMITH (47) angegebenen Methode ausgeführt.

Narkose, Beatmung, Temperatur: Die Ratte wurde mit einem äthergetränkten Wattetupfer vornarkotisiert und anschließend sofort an ein halboffenes System angeschlossen, in dem sie mit einem Äther-Sauerstoff-Gemisch in Narkose ge-

halten und gleichzeitig nach dem Insufflationsprinzip beatmet wurde. Das nach Konzentration und Menge regelbare Gasgemisch wurde der Ratte über einen der Schnauze dicht anliegenden Gummischlauch zugeführt. Die Manipulationen am Hals führten bei wenigen Tieren zu plötzlichem Tod durch reflektorischen Atem- und Herzstillstand. Die Exspirationsluft wurde zusammen mit dem überschüssig zuströmenden Gas gegen eine Variierbare Wassersäule von 5 - 10 cm nach außen geleitet. Durch diesen exspiratorischen Widerstand konnte ein Kollaps der Lungen während der Thoraxeröffnung verhindert werden.
Während der Operation wurde das Tier auf einem beheizbaren Tisch gelagert, um eine unnötige Belastung des Tieres durch Auskühlung zu verhindern und gleichzeitig eine bessere Standardisierung der Ischämie zu erreichen. Die Temperatur wurde kontinuierlich durch rektale Messung mit einem Sekundenthermometer überprüft und in einem Bereich von 36 - 37 ^{o} C gehalten.

Operation: In Seitenlage wurde links ein 2 cm langer Haut- und Muskelschnitt, paravertebral beginnend, zwischen der 5. und 6. Rippe gesetzt. Nach Eröffnung der linken Pleurahöhle drängte man die Lunge vorsichtig zur Seite und komprimierte unter Schonung der benachbarten Vena hemiazygos

die Aorta in Höhe des 6. Thorakalwirbels mit einer feingeriffelten, nicht traumatisierenden Klemme. Eine Hautklemme schloß den Thorax provisorisch während der Okklusion, um eine Austrocknung des Wundgebietes und des umliegenden Gewebes zu vermeiden.

Der Erfolg der Abklemmung zeigte sich an einer wenige Sekunden später auftretenden lividen Verfärbung der Hinterläufe und des Schwanzes und der Nichttastbarkeit der Bauchaorta. Nach Entfernung der Klemme kehrte die ursprüngliche Farbe der Hinterläufe sofort zurück. Dann wurden die Lungen kurzzeitig aufgebläht, um die während der Operation entstandenen Atelektasen zu beseitigen. Der schichtweise Verschluß aller Thoraxwandschichten beendete die Operation. Insgesamt dauerte die Operation etwa 25 - 35 Minuten. Nach dem Aufwachen aus der Narkose zeigten die Tiere eine schlaffe Parese, die als Folge der Abklemmung gewertet wurde.

Bei zwei Kontrollversuchen wurde zusätzlich während des intrathorakalen Eingriffs der Blutdruck im supraaortalen Bereich gemessen. Es wurde ein medianer Hautschnitt im Halsbereich gesetzt, die vordere Halsmuskulatur auseinandergedrängt, und die Arteria carotis communis aufgesucht. Diese wurde freipräpariert, nach distal abgebunden,

nach proximal abgeklemmt und im freigebliebenen Abschnitt kannuliert. Der Katheter bestand aus einem auf eine Stärke von 0,3 - 0,5 mm ausgezogenen stabilen Polyäthylenschlauch, war mit heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung (50 IE/ml, THROMBOPHOB) gefüllt und an ein Statham-Element angeschlossen. Zur kontinuierlichen Blutdruckmessung wurde die proximale Karotisklemme entfernt. Ein Einkanalschreiber (Schwarzer-PHYSIOSCRIPT) zeichnete den Blutdruck vom Beginn der Narkose bis eine halbe Stunde nach Verschluß der Thoraxwand auf.

Postoperative Periode: Die Ratten wurden, sofern sie die schwierige erste Phase von 6 - 8 Stunden überlebt hatten, wie gesunde Tiere gehalten. Ihr Gewicht wurde besonders in der ersten Woche häufiger kontrolliert. Die Tiere wurden täglich auf neurologische Auffälligkeiten hin untersucht. Gröbere Störungen der Bewegungsabläufe zeigten sich beim freien Umherlaufen, während Veränderungen der Feinmotorik nur bei differenzierten motorischen Übungen wie z. B. Klettern, aufgedeckt werden konnten. Die Sensibilität im Bereich des Hinterkörpers, der Hinterläufe und des Schwanzes wurde mit einer Nadel überprüft.

23 Tötung und Fixierung

Der Zeitpunkt der Tötung wurde variiert, um unabhängig von der Ischämiedauer den zeitlichen Ablauf der morphologischen Veränderungen des Rückenmarkes zu verfolgen (vergl. Tab. 3). Die Eröffnung des Thorax erfolgte mit zwei Parasternalschnitten unter leichter Äthernarkose. Das Herz wurde mit einer Pinzette etwas angehoben und der linke Ventrikel inzidiert. Dann wurde eine Kunststoffkanüle (Braunüle ^{R}, Fa. Braun) mit einem angeschlossenen Infusionssystem bis in die aufsteigende Aorta eingeschoben. Ein Schnitt ins rechte Herzohr sorgte für ein schnelles Ausbluten und den Abfluß der Perfusionsflüssigkeit. Mit einem Druck von 100 cm Wassersäule wurde der gesamte Kreislauf über 10 Minuten mit insgesamt 80 - 100 ml körperwarmer Ringerlösung freigespült und anschließend mit einer etwas geringeren Menge 5%iger Glutaraldehydlösung ebenfalls über 10 Minuten fixiert. Der Erfolg dieser "in-vivo"-Perfusionsfixierung war an Muskelfaszikulationen (besonders in den Hinterläufen) und später an einer Kontraktur der gesamten Muskulatur erkennbar. Die Akren verfärbten sich durch den Aldehyd gelb-braun.

Bei vier Tieren wurde eine Perfusionsfixierung unterlassen, um eine bessere Beurteilung des Gefäßlumens und

-inhaltes zu ermöglichen. In einer weiteren Gruppe sollte die Restdurchblutung des Rückenmarkes während der Aortenkompression gezeigt werden. Zwei Tiere wurden sofort nach Abklemmung der Aorta mit einer tuschehaltigen Ringerlösung perfundiert und anschließend mit einem Tusche*- Glutaraldehyd - Gemisch fixiert.

Die Sektion und Präparation des Rückenmarks und der Organe erfolgte nach einer dreißigminütigen Einwirkung des Glutaraldehyds. Nach Entfernung der Rückenhaut, Lösung der Spinalmuskulatur und der Rippen von der Wirbelsäule wurde diese in Höhe des fünften Lendenwirbels durchtrennt und herausgehoben. Der Wirbelkanal wurde durch Laminektomie von dorsal freigelegt. Dann wurde das Rückenmark unter sorgfältiger Lösung der Wurzeln herauspräpariert. Aus dem Lumbal- und angrenzenden Sakral- und Thorakalmark wurden Querschnitte von 2 - 3 mm Dicke entnommen. Als Kontrollmaterial dienten Querschnitte aus dem Zervikalmark. Ferner wurden die Auswirkungen der Operationstechnik auf Lungen und Aorta und die der Ischämie auf Niere, Leber, Milz und Darm histologisch untersucht. Alle Präparate für die einfache Lichtmikroskopie (Paraffin- und Zelloidinschnitte) wurden anschließend 1 - 3 Stunden in Formalin nachfixiert.

*Zusammensetzung der Tuscheperfusion: Rußdispersion C11/1431 (Fa. Pelikan/Hann.) + 5 %iger Glutaraldehyd + 1 %ige Gelatine

24 Herstellung der Präparate

241 Paraffin- und Zelloidinschnitte. FUr die Lichtmikroskopie wurden die fertiggestellten Blöcke des RUckenmarks in Paraffin und Zelloidin, die der Übrigen Organe nur in Paraffin eingebettet. Mit Mikrotomen wurden dann Paraffinschnitte (5-8 u, Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, Elastica-Van Gieson, Berliner Blau-Reaktion) und Zelloidinschnitte (12 - 25 u, Färbungen: Nissl, Hämatoxylin-Eosin, Elastica-Van Gieson, Heidenhain) angefertigt.

242 Mikropalschnitte. FUr die SemidUnnschnitte wurden aus dem Vorderhorn und dem angrenzenden Hinterhorn des lumbalen RUckenmarks mit zwei Rasierklingen kleine Quader mit einer Höhe von 1 - 1,5 mm herauspräpariert oder 0,5 mm dicke ganze Querschnitte des lumbalen RUckenmarks angefertigt. So war eine gezielte Einbettung zur Herstellung von Horizontalschnitten möglich. Nach Beendigung einer ein- bis dreistUndigen Glutaraldehydnachfixierung wurden die Böcke zweimal in Saccharose gewaschen (maximal 1 - 3 Tage) und anschließend in einprozentiger gepufferter Osmiumtetroxidlösung Über 1 - 4 Stunden, je nach Gewebsdicke, nachfixiert. Die Entwässerung erfolgte nacheinander in 50 %igem, 75 %igem, 95 %igem (je 5 Minuten) und 100 %igem Aethanol

(2 mal 10 Minuten). Die Präparate wurden dann in Mikropal (Fa. Ferak, Berlin) eingebettet. Nach einer sorgfältigen Orientierung an den Blöcken wurden Semidünnschnitte (Ultratom III, LKB, Stockholm) von o, 5 - 2, o µ Dicke hergestellt. Diese wurden mit 5 %iger Giemsalösung über 30 - 60 Minuten gefärbt, in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und dann mit Eukit eingedeckt.

3 Ergebnisse

31 Funktionelle Störungen

311 Mortalität, Komplikationen

Von 90 Ratten, bei denen eine temporäre Ischämie des Rückenmarks durch eine Aortenkompression erzeugt wurde, starben 5 Tiere während und 32 nach der Operation.

Die Todesrate während der Operation läßt sich mit den schon erwähnten Komplikationen wie reflektorischer Atem- und Herzstillstand erklären. Sie konnten jedoch bei besserer Narkose- und Operationstechnik fast vollständig vermieden werden.

In der postoperativen Phase lag der Anteil der spontan gestorbenen Ratten mit einem Drittel aller operierten Tiere wesentlich höher. Wenn die Ratten die kritische Phase bis acht Stunden nach der Operation überlebt hatten, erholten sie sich relativ rasch. Ein geringer Gewichtsverlust von 5 % (10-15 g) in den ersten Tagen wurde schnell wieder ausgeglichen.

Die Todesrate war vor allem von der Ischämiedauer abhängig. Die höchste postoperative Mortalität fand sich bei den Ratten mit einer Okklusionszeit von mehr als

23 Minuten. Von 31 Tieren mit einer Ischämiedauer von 23 - 30 Minuten überlebten nur 6 die postoperative Periode. Demgegenüber starben von 54 Tieren mit einer Ischämiedauer von 15 - 22 Minuten nur 6 Tiere (s. Tab. 1).

Bis auf einige Ausnahmen konnten in der erstgenannten Gruppe massive Dünndarmblutungen für den Tod der Tiere verantwortlich gemacht werden. Dieser Befund war gut vereinbar mit orientierenden Ischämieversuchen, bei denen gleichzeitig der Blutdruck in der Art. carotis während der Okklusion und in der ersten halben Stunde post-operativ kontinuierlich registriert wurde. Die Abklemmung führte zunächst zu einem Anstieg des diastolischen und systolischen Blutdruckes um 20 - 30 mm Hg. Unabhängig von der Ischämiedauer sank der mittlere Blutdruck nach Aufhebung der Okklusion von 140 mm Hg auf 40 - 50 mm Hg. Während sich nach 18 minütiger Abklemmung bereits innerhalb der ersten halben Stunde ein Anstieg des gesunkenen Blutdruckes auf ca. 85 % des praeoperativen Wertes ergab, kam es im Laufe einer protrahierten Hypotension nach 23 minütiger Okklusion oft zum Tod des Tieres.

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, daß die Ratte eine Okklusion der thorakalen Aorta bis zu 22 Minuten relativ

gut toleriert, während längere Verschlußzeiten von schweren, häufig tödlichen Kreislaufdepressionen gefolgt werden. Die überwiegende Anzahl der Versuche wurde aus diesem Grund mit Okklusionszeiten von 15 und 18 Minuten durchgeführt

Tabelle 1: Abhängigkeit der Todesrate von der Ischämiedauer.

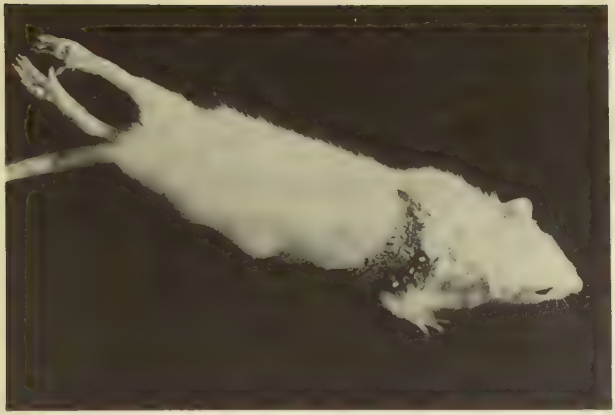
(1) Ohne die während der Operation verstorbenen Tiere (6).

Ischämie-dauer t/min	Gesamtzahl der Tiere (1) N	Postoperat. gestorben n	Postoperat. Todesrate n/N	Tiere mit Darmblut.
15	24	1	0,04	
18	21	3	0,14	
20	6	2	0,33	0
22	3	1	0,33	
23/4	7	4	0,57	
25	24	21	0,87	19
	85	32		

Abb. 1: Hochgradige Streckparese der Hinterläufe (Tier 220, 18 min. Ischämie, 11 Tage nach der Okklusion).

Abb 2: Rückenmarksquerschnitte in absteigender Folge (zervikal - thorakal - lumbal) nach Tuscheperfusionsfixierung bei liegender Aortenklemme. Deutliche Anfärbung des zervikalen Markes, verminderte Anfärbung des thorakalen und fehlenden Färbung des lumbalen Markes.

1



2

Motorik (s. Tab. 2). Nach dem Aufwachen aus der Narkose zeigten alle Tiere eine schlaffe Parese der Hinterläufe. In den ersten Stunden machten die Ratten einen müden und etwas angestrengten Eindruck. Sie schliefen mehr als gewöhnlich. Beim Bewegen zogen sie ihre plegischen Hinterläufe wie Fremdkörper hinter sich her.

Nach 15-minütiger Ischämie zeichnete sich in den ersten 3 Stunden eine fortschreitende Umwandlung der schlaffen in eine spastische Streckparese ab, die sich aber nicht immer seitengleich vollzog. Gleichzeitig begannen die Tiere ihre Hinterläufe wieder zur Fortbewegung und zum Abstützen einzusetzen. Der Gang war zunächst unsicher, breitbeinig und stelzend. Laufversuche zeigten unkoordinierte Bewegungen. In den folgenden Stunden verringerte sich die Spurbreite deutlich und die Bewegungsabläufe wurden flüssiger. Nach Überwindung der Streckspastik blieben jedoch immer Störungen der Feinmotorik bestehen. Diese waren daran erkennbar, daß die Ratten keine schwierigeren motorischen Aufgaben (z. B. Klettern) durchführen konnten. Lediglich ein Tier aus dem Kollektiv

mit 15-min. Ischämie ließ eine Paraparese und die folgenden irreversiblen feinmotorischen Störungen vermissen.

Dieser dreiphasige Ablauf der motorischen Störungen war auch beim Kollektiv mit 18 - 24 minütiger Ischämie zu beobachten. Die Umwandlung der schlaffen Plegie in eine Streckspastik erfolgte allerdings langsamer als nach 15-minütiger Okklusion. Einige Tiere zeigten die spastische Parese schon nach 3 Stunden, andere erst nach 4 - 6 Stunden. Bei einem Tier entwickelte sich die Paraparese erst nach 12 Stunden und nahm an Intensität noch über einige Tage zu. Die Spastik blieb bei dieser Gruppe im Gegensatz zu der mit 15 Minuten länger bestehen, mindestens 6 - 8 Stunden, beim oben erwähnten Tier mit spät einsetzender Spastik bildete sie sich nicht mehr zurück (s. Abb. 1).

Die wenigen überlebenden Tiere mit 25 - 30 minütiger Ischämie wiesen erst nach einer 12-24 stündigen schlaffen Plegie eine beginnende irreversible Streckspastik auf. Nach 10 - 14 Tagen entwickelten sich begleitende Muskelatrophien besonders der Adduktoren.

Ischämie-dauer	Anzahl der Tiere	Schlaffe Paraparese	Spastische Paraparese		Störung der Sensibilität
		Anzahl (Dauer)	reversibel Anzahl (Dauer)	irreversibel Anzahl	
15 min	15	15 (3 h)	14 (3-6h)	0	-
18-24 min	11	11 (3-12h)	10 (6-18h)	1	-
25 min.	2	2 (12-24h)	0	2	+

Tab. 2: Neurologische Störungen in Abhängigkeit von der Ischämiedauer bei Tieren mit einer Überlebenszeit von 2 und mehr Tagen.

Sensibilität. Die Sensibilitätsprüfung bei den Ratten mit 15- und 18-minütiger Ischämiezeit ergab keine eindeutigen Störungen oder Ausfälle. Beim Kollektiv mit einer 25-30-minütigen Ischämiedauer konnte eine herabgesetzte Schmerzempfindung im Bereich des Schwanzes, der Hinterläufe und der Urogenitalregion festgestellt werden.

32 Morphologische Veränderungen am Rückenmark

321 Lokalisation

Orientierende Untersuchungen mit einer Tusche-Perfusionsfixierung bei liegender Aortenklemme machen die Folgen einer Aortenokklusion sichtbar. Das Rückenmark ist von C 1- C 8 intensiv schwarz gefärbt, von Th 1 - Th 5 grauschwarz und von Th 6 - Th 9 findet sich eine leicht grau getönte Übergangszone, der sich nach kaudal ab Th 10 das nicht kontrastierte Lumbalmark und die Cauda equina anschließen (s. Abb. 2). Die Tuschemarkierung der Gefäße an der Rückenmarksoberfläche und im Rückenmark zeigen keine scharfe Grenze zwischen dem ausgeschalteten lumbalen Bezirk und den oberen Rückenmarksregionen. Die Schädigung betrifft vorwiegend das mittlere Lumbalmark und erstreckt sich nach kaudal bis in das Sakralmark bzw. nach kranial bis in das zehnte Thorakalsegment. Die histologischen Veränderungen sind vor allem in der grauen Substanz lokalisiert mit einem Schwerpunkt im zentralen Vorderhorn. Mit zunehmender Schwere

der ischämischen Läsion kommt es zum Mitbefall des Hinterhorns bis in die Substantia gelatinosa Rolandi. Die Randstrukturen, darunter die laterale und mediale Motoneuronengruppe, bleiben in der Regel wenigstens partiell erhalten.

322 Histologische Befunde

3221 Läsionstypen

Die Aortenkompression hat abhängig von ihrer Dauer unterschiedliche Läsionsmuster zur Folge. Es lassen sich grundsätzlich 2 Typen ischämisch bedingter morphologischer Veränderungen herauskristallisieren, denen bestimmte funktionelle Störungen zugeordnet werden können.

Typ 1: Das Rattenkollektiv mit einer Ischämiedauer von 15 - 24 Minuten zeigt bis auf 2 Ausnahmen im histologischen Bild Einzelzellnekrosen im zentralen Vorderhorn. Der gewebliche Zusammenhang bleibt gewahrt, wenn auch herdförmige Auflockerungen des Neuropils auftreten. Dieser Läsion entspricht neurologisch die reversible Parese.

Bei einer genaueren Betrachtung läßt sich dieser Typ in zwei weitere Untereinheiten differenzieren. Während nach einer 15-minütigen Ischämie nur sehr diskrete Einzelzellnekrosen erkennbar sind, die sich auf das zentrale Vorderhorn beschränken, werden nach 18-minütiger Ischämie disseminierte Ganglienzellnekrosen (s. Abb. 3) sichtbar, die sich bis in die Zona Intermedia und die Basis des Hinterhorns ausdehnen (vergl. Tab. 3, 11, 12, 13). Diese Gruppe stellt einen Übergang zum zweiten charakteristischen Läsionstyp dar, der sich nach

längerer Ischämie und bei den bereits erwähnten Ausnahmen nach 18-minütiger Ischämie findet.

Typ 2: Hier hat sich eine zusammenhängende Nekrosezone ausgebildet. Diese reicht vom Vorderhorn bis in das Hinterhorn, zum Teil sogar in die Substantia gelatinosa Rolandi. Die Ausbreitung ist nicht immer symmetrisch und vollständig. Meistens bleibt sie auf 2 - 4 Segmente beschränkt. Die angrenzenden Segmente zeigen mehr das Bild des 1. Schädigungstyps. Dem schweren morphologischen Befund entspricht eine irreversible, häufig seitendifferente Streckspastik beider Hinterläufe.

Es kann aber nicht immer eine eindeutige Korrelation zwischen Ischämiedauer und Art der morphologischen Schädigung hergestellt werden. Die Übergänge zwischen den einzelnen Kollektiven sind fließend.

3222 Läsionstyp bei kürzerer Ischämiezeit

Wie schon erwähnt fallen unter Läsionstyp 1 vorwiegend Tiere mit einer 15 - 24 minütigen Ischämie. Es erschien sinnvoll, die ischämisch gesetzten Läsionen abhängig von der Manifestationszeit in ihrem zeitlichen Ablauf zu verfolgen. Daher waren Tiere mit gleicher Ischämiedauer zu

verschiedenen Zeiten getötet worden. Im folgenden soll das Schicksal der Schädigung an den einzelnen Strukturen untersucht werden.

Neuron (Tab. 32). Die Folgen der Aortenkompression manifestieren sich zuerst am Neuron selbst. Die mittleren und kleineren Ganglienzellen erfahren dabei eine stärkere Schädigung und bleiben auch über längere Zeit verändert als die α-Motoneurone.

Das Neuron zeigt als erstes und konstantes Phänomen eine Tigrolyse des Zytoplasma, die schon nach 60 Minuten auftritt und alle weiteren Veränderungen des Neurons überdauert. Der Zerfall der Nissl-Substanz schreitet in der folgenden Zeit weiter fort und es kommt über das Stadium einer zunächst grobkörnigen, dann aber mehr feindispersen Tigrolyse zu einer vollständigen Homogenisierung des Zytoplasma. Der Kern erfährt eine Abblassung und geringe Vergrößerung und nimmt eine exzentrische Lage ein. Tigrolytisch veränderte Ganglienzellen (Abb. 4, 13) finden sich gehäuft nach 3 - 6 Stunden, sind aber noch bis zu 11 Tagen im Zentrum des Vorderhorns anzutreffen. Die Motoneurone sind im Gegensatz zu den Interneuronen nur partiell und ihr Zytoplasma mehr in der Peripherie geschädigt. Sie weisen z.T. bereits nach 72 Stunden wieder eine normale Tigroidstruktur auf. Es kann nicht mit Sicherheit bestimmt werden, ob die ventrale oder laterale Motoneuronengruppe stärker betroffen ist.

Abb. 3

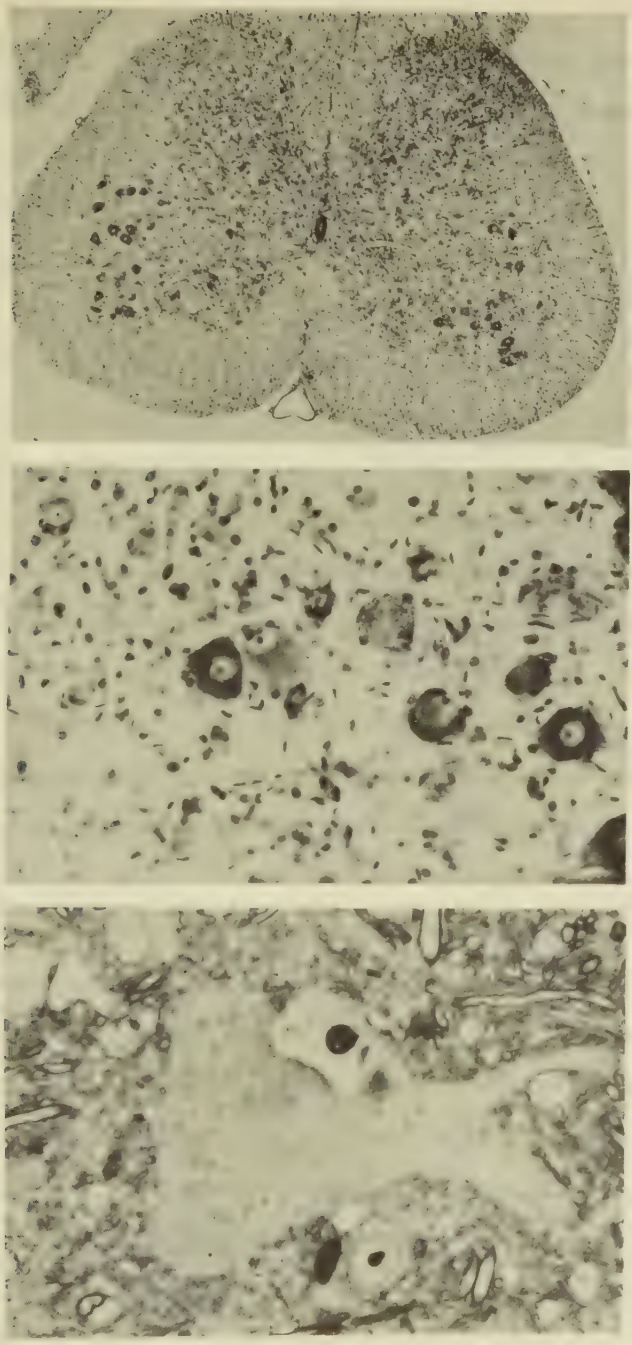
Lumbalmark, (Tier 230, 18 minütige Ischämie, 70 Stunden p.o.)
Disseminierte Einzelzellnekrosen von Ganglienzellen mit beginnender Proliferation von Mikroglia im zentralen Vorderhorn bei besserer Erhaltung der lateralen α-Motoneurone.
(40fach, NISSL)

Abb. 4

Ausschnitt aus Abb. 3
Chromatolyse und Ballonierung ischämisch veränderter Ganglienzellen. Satellitose und Mikrogliaaktivierung.
(250fach, NISSL)

Abb. 5

Lumbalmark, Ausschnitt zentrales Vorderhorn (Tier 235,
18 minütige Ischämie, 19 Stunden p.o.)
Ischämisch geschädigtes Motoneuron mit eingedelltem in die Peripherie gedrängtem Kern in aufgelockertem Neuropil.
(600fach, Semidünnschnitt, Giemsa)



In einem Zeitabschnitt von 7-94 Stunden post occlusionem (p.o.) haben sich außer einer Tigrolyse weitere Formen der Ganglienzellschädigung (Abb. 4, 5) entwickelt. Dabei ist eine Ballonierung (Abb. 5) d.h. eine Schwellung des Zytoplasma mit einem exzentrisch liegenden Kern vorherrschend. Sie läßt sich regelmäßig ohne eine Korrelation zur Dauer der Ischämie nachweisen. Neurone mit eosinophilem Plasma und pyknotischem Kern werden zum ersten Mal 7 Stunden p.o. beobachtet, können aber nach 20 Stunden p.o. nicht mehr nachgewiesen werden. Sehr eindrucksvoll ist eine peripher beginnende Vakuolisierung des Protoplasma (Abb. 6), die 12-48 Stunden p.o. gefunden wird. Als weiterer Schädigunstyp zeigt sich bis zu 94 Stunden p.o. eine Schrumpfung und Hyperchromasie des Perikaryon und der proximalen Dendriten. Sie ist gekennzeichnet durch eine starke Verdichtung und längliche Deformierung von Zytoplasma und Kern. Gleichzeitig treten verdämmernde Ganglienzellen auf, die bis zu 11 Tagen p.o. gefunden werden. Bei stärkerer Vergrößerung wird bei einem Teil dieser Neurone neben einer homogenen Abblassung des Zytoplasma ohne erkennbare Nissl-Substanz eine feine Vakuolisierung in der Peripherie sichtbar. Einzelzellnekrosen der Ganglienzellen werden vorwiegend im Semidünnschnitt gehäuft nach 18-24 minütiger Ischämie und vereinzelt nach 15 minütiger Ischämie 7 - 77 Stunden p.o. beobachtet. Das geschädigte Neuron zeigt eine Dissoziation des Zytoplasma mit Zerfall der Dendriten und Pyknose des Kerns (Abb. 7). Nach 5 Tagen

hat bei allen Tieren mit 18 - 24 minütiger und bei einigen mit 15 minütiger Ischämie die Ganglienzelldichte im zentralen Vorderhorn abgenommen. Zwei Tiere fallen aus dem geschilderten zeitlichen Ablauf der neuronalen Veränderungen heraus (Tier Nr. 113, 115).

Axonale Veränderungen (Tab. 32) sind nicht so bemerkenswert. Sie treten vornehmlich bei einer Ischämie von mehr als 18 Minuten auf und können in der Regel nur im Semidünnschnitt erkannt werden. Es kommt besonders 7 - 46 Stunden p. o. in der Grisea zu kolbigen Auftreibungen und gleichzeitigen Verdichtungen des Axoplasma und zur hydropischen Schwellung der Markscheide (Abb. 8, vergl. Abb 17).

Astroglia (Tab. 32). Die Astroglia ist im Nissl-Bild nicht eindeutig zu charakterisieren. Die Kerne lassen sich zwar gut darstellen, aber das Zytoplasma ist nicht bis in die Peripherie zu verfolgen. Der Kontakt der Astroglia mit den anderen Strukturen ist auf dem Mikropalschnitt besser zu erkennen, doch eine genaue Zuordnung der Strukturen und eine weitergehende Analyse der Veränderungen innerhalb der Astrozyten kann nur durch Elektronenmikroskopie erreicht werden (siehe dort). Die Lichtmikroskopie, auch unter Verwendung von Semidünnschnitten, kann deshalb nur als Hinweis auf pathologische Veränderungen gewertet werden.

Abb. 6

Lumbalmark, aus dem Rand des zentralen Vorderhorns (Tier 234, 18 minütige Ischämie, 19 Stunden p.o.).
Vakuolisierung und Schrumpfung des Zytoplasma großer Ganglienzellen ohne stärkere Kernveränderungen
(Reversible Zellschädigung ?)
(1000fach, NISSL)

Abb. 7

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 121, 15 minütige Ischämie, 48 Stunden p.o.)
Fortgeschrittene Vakuolisierung des Zytoplasma und Pyknose des Kerns einer Ganglienzelle.
(800fach, Semidünnschnitt, Giemsa)

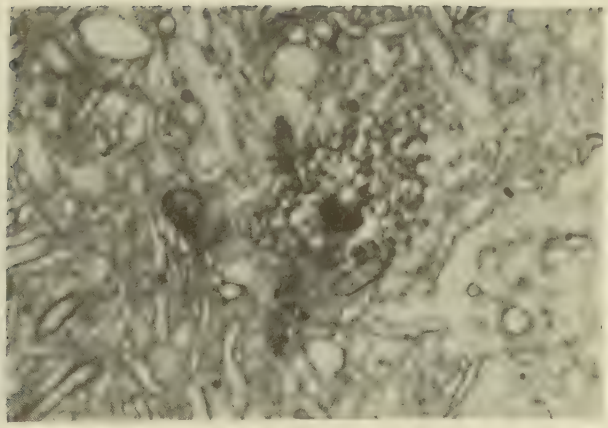


Abb. 8

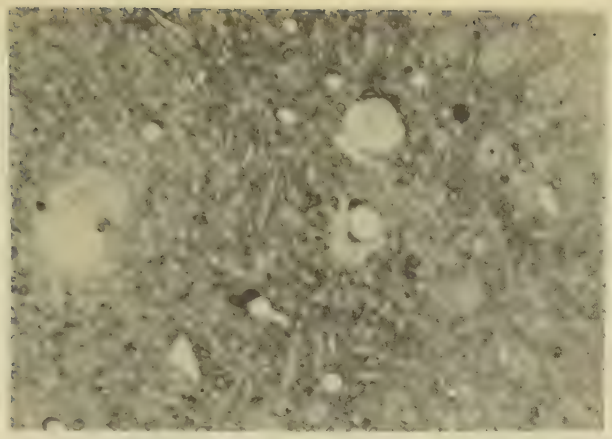
Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 226, 15 minütige Ischämie, 93 Stunden p.o.)
Aufhellung und Strukturverminderung des Raumes um die weitgestellten Kapillaren: Schwellung der perikapillären Astroglia. Einzelne aufgetriebene Markscheide (rechts oben)
(250fach, Semidünnschnitt, Giemsa)

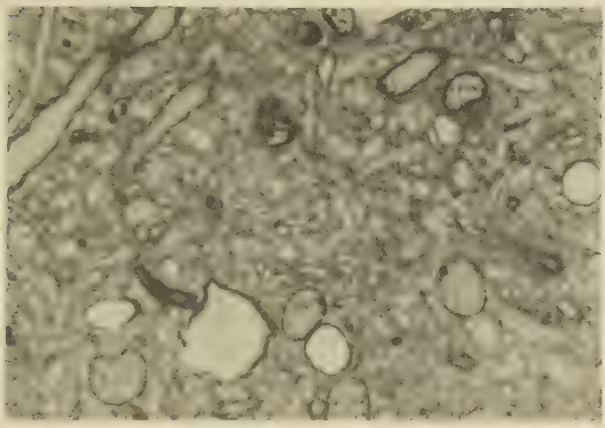
Abb. 9

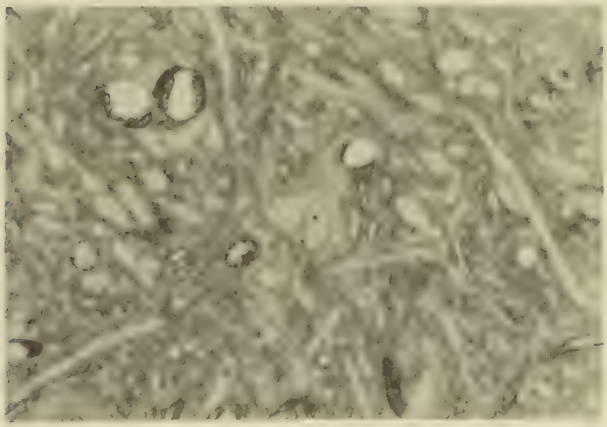
Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 229, 15 minütige Ischämie, 5 Tage p.o.)
Progressive Astroglia: Vermehrung der Astroglia mit Verdichtung des Zytoplasma (Faserbildung)
(400fach, Semidünnschnitt, Giemsa)

Abb. 10

Lumbalmark, aus dem Rand des zentralen Vorderhorns (Tier 225, 20 minütige Ischämie, 77 Stunden p.o.)
Progressive Astroglia: zwei Astrogliakerne in einem Zellkörper.
(400fach, Semidünnschnitt, Giemsa)







Bei der perikapillären Astroglia treten erst Veränderungen 7 - 93 Stunden p. o. in Form einer Schwellung ihrer Fortsätze (Abb. 8) auf. Diese ist um so häufiger und ausgeprägter, je länger die Ischämie dauert. Nach 72 Stunden werden eine Zunahme der Astrozyten und vereinzelt große, helle Astrogliakerne im geschädigten Vorderhorn beobachtet (Abb. 8). 77 Stunden p. o. zeigen sich häufiger Formen progressiver Astroglia mit zwei Kernen in einem Zellkörper oder mehreren nebeneinanderliegenden einkernigen Astrozyten (Abb. 11). Diese "Astrogliarasen" werden sowohl im ischämisch geschädigten Gebiet, als auch an der Grenze zwischen der grauen und weißen Substanz gefunden. Die Astrozyten heben sich in diesem Zeitraum größtenteils deutlicher von den üblichen Strukturen ab. Das Zytoplasma verdichtet sich vom Kern ausgehend und bei sehr starker Vergrößerung wird eine beginnende Faserbildung sichtbar (Abb. 9, 11). Nach 21 und besonders nach 78 Tagen treten im Neuropil verdichtete Astrozytenfortsätze auf.

Oligodendroglia. Die Oligodendroglia ist in den ersten 24 Stunden p. o. ganz unauffällig. Nach 24 - 72 Stunden scheint sie eine geringe Vermehrung erfahren zu haben.

Gefäße (Tab. 33). Die Beurteilung von Veränderungen der terminalen Strombahn stellt ein besonderes Problem dar, weil Artefakte im Lumen und an der Gefäßwand durch die Perfusionsfixierung zu er-

warten sind. Die Perfusion führt zu einer Aufweitung des Lumens verbunden mit einer Abflachung des Endothels, so daß lichtmikroskopisch keine Rückschlüsse auf möglicherweise vorausgegangene Wandveränderungen gezogen werden können. Eventuelle pathologische Aggregate hämatogener Zellelemente oder Mikrothromben sind durch die Freispülung der Gefäßbahn nicht feststellbar.

Allerdings finden sich bei einem Teil der perfundierten Tiere besonders 8 - 24 Stunden p. o. im Bereich des zentralen Vorderhorns relativ enge Kapillaren neben solchen, die dicht mit Erythrozyten besetzt sind (Abb. 12). Dieser Befund ist sowohl in einfacher Lichtmikroskopie als auch in Semidünnschnitten (Abb. 13) zu erheben. Die inkomplette Perfusion kann als eine intravital erfolgte Ausschaltung einzelner Abschnitte der terminalen Strombahn gewertet werden, doch ist eine postmortal unzureichende Perfusion nicht auszuschließen. 40 - 72 Stunden p. o. kommt es perivaskulär gelegentlich zum Austritt einzelner Granulozyten. Auf die ebenfalls auftretende gefäßabhängige Perizyten- und Mikrogliaproliferation wird noch eingegangen.

Bei Ratten, die nicht perfundiert worden sind, finden sich enge Kapillaren, die mit Erythrozyten angefüllt sind. Besonders im Vorderhorn und in der Zona Intermedia sind verengte Gefäße mit vermehrter Perivaskulärer Zelldichte zu beobachten. Im Mikropalschnitt fällt die mangelhafte Fixierung des Gewebes, eine

Abb. 11

Lumbalmark, aus dem Rand des zentralen Vorderhorns (Tier 129, 15 minütige Ischämie, 5 Tage p.o.)

Progressive Astroglia: dicht nebeneinanderliegende einkernige Astrozyten mit Faserbildung (Gliarasen).

(800fach, Semidünnschnitt, Giemsa)

Abb. 12

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 130, 15 minütige Ischämie, 8 Stunden p.o.)

Mikrozirkulationsstörung: Obstruktion einer Kapillare durch Erythrozytenaggregate und Anhäufung von feingranulärem Material. (Thrombozyten?). Rechts: freiperfundierte Kapillare.

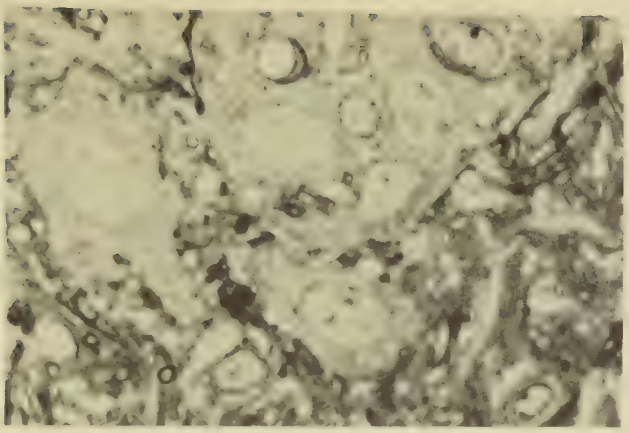
(400fach, NISSL)

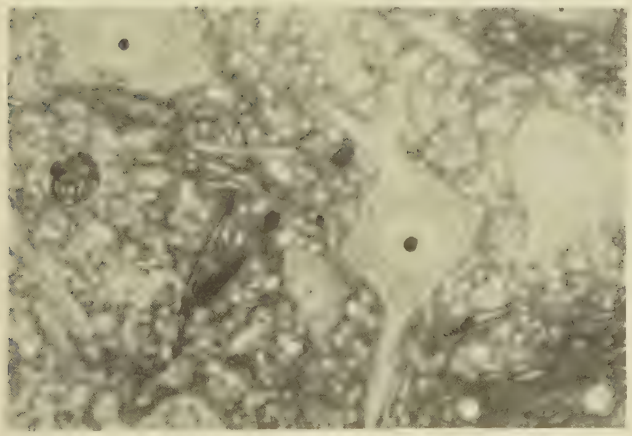
Abb. 13

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 130, 15 minütige Ischämie, 8 Stunden p.o.)

Mikrozirkulationsstörung: inkomplette Perfusion des Kapillarbettes (linker unterer Quadrant).

(400fach, Semidünnschnitt, Giemsa)





Schwellung, z. T. sogar eine Vakuolisierung des Endothels auf.

Mikroglia (Tab. 33). Schon 7 - 8 Stunden p. o. beginnt die Mikroglia zu proliferieren. Im Nissl Bild stellen sich die typischen langgestreckten Mikrogliakerne entlang den Gefäßen dar. Im Semidünnschnitt ist zunächst eine Proliferation perikapillär gelagerter Zellelemente zu erkennen, die als Perizyten bezeichnet werden, solange sie vom Neuropil durch eine Basalmembran getrennt sind. Sie lösen sich später von der Gefäßwand ab und wandern ins Gewebe.

Die Vermehrung der perivaskulären Glia findet am zweiten Tage ihren Höhepunkt (Abb. 20) und nimmt dann langsam, aber kontinuierlich ab. Die Mikrogliaproliferation im Neuropil überschreitet das Ausmaß der perivaskulären Aktivierung am 2. und 3. Tag. Zum gleichen Zeitpunkt sind zahlreiche Mitosen zu beobachten. Die im Gewebe befindlichen Mikrogliazellen lagern sich zum Teil dicht um die geschädigten Neurone herum. Gleichzeitig wandeln sich ihre Kerne aus einer Stäbchen- in eine polygonale Form um. An die dichte Umklammerung des nekrotischen Neurons schließt sich die Phagozytose und Abräumung an. Dieser Vorgang stellt eine Neuronophagie dar. Sichere Neuronophagien werden 50 Stunden p. o. beobachtet (Abb. 14, 15). Die Gliaknötchen persistieren über längere Zeit. Neuronophagien werden bis zu 11 Tagen und ganz vereinzelt bis zu 21 Tagen gefunden.

Es ist bemerkenswert, daß die Neuronphagien, erkenntlich an rosetten- und haufenförmig angeordneter Mikroglia, der Astrogliavermehrung um wenige Stunden vorausgeht.
Die gefäßabhängige Mikrogliaproliferation ist vorwiegend im zentralen Vorderhorn aber auch an der Basis des Hinterhorns lokalisiert. Die phagozytierende Glia findet sich am häufigsten am Rande des geschädigten zentralen Vorderhorns. Besonders eindrucksvollen Neuronphagien begegnet man im Bereich der medialen Motoneuronengruppe und an der Basis des Hinterhorns.

3223 Läsionstyp nach längerer Ischämiezeit

Bei einer 25-30 minütigen Ischämie, die wegen begleitender Dünndarmblutungen selten überlebt wurde, und in 2 Fällen bei einer 18 minütigen Ischämie kam es zur zentralen Nekrose im Vorder- und Hinterhorn mit partieller Erhaltung der Randstrukturen (Abb. 16, vergl. Abb. 3). Der Verlauf kann nur in großen Zügen nachgezeichnet werden, weil lediglich vier Tiere dieses Schädigungstyps zur Verfügung standen.

Frühstadium. 19 Stunden und besonders 40 Stunden p. o. erscheint das Gewebe infolge eines Ödems und diffusen Zellunterganges "erbleicht" (Abb. 16). Im zentralen Vorderhorn und im Hinterhorn sind die kleinen und mittleren Neurone weitgehend, die größeren zum Teil geschwunden bzw. schwer geschädigt (Abb. 19). Unter den ver-

Abb. 14

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 238, 18 minütige Ischämie, 28 Stunden p.o.)

Neuronophagie: sternförmige Mikrogliaproliferation um ein nekrotisches Neuron.

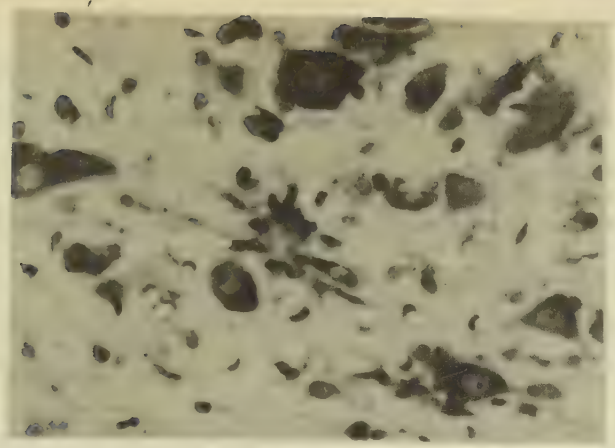
(250fach, NISSL)

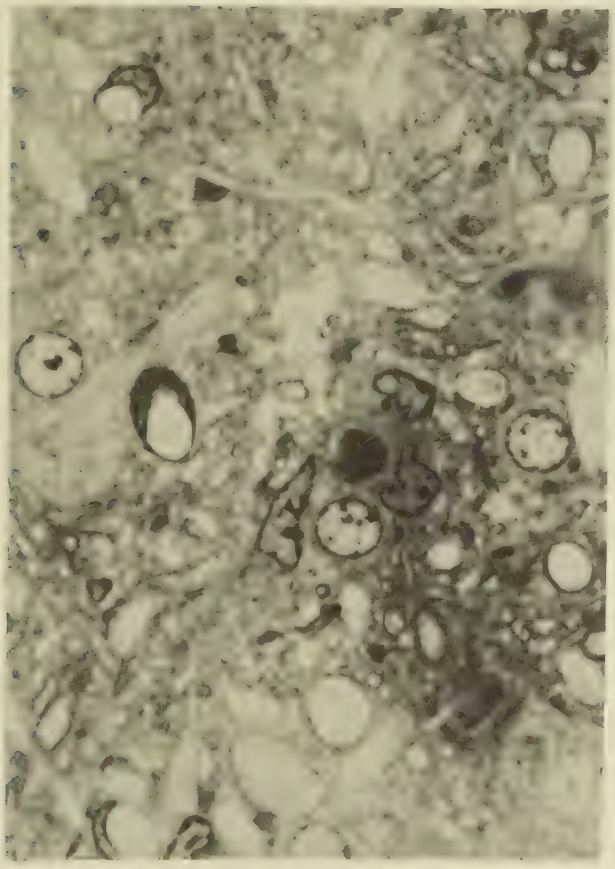
Abb. 15

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 126, 15 minütige Ischämie, 93 Stunden p.o.).

Neuronophagie: Drei Mikrogliazellen um kondensiertes Material. Fibrillärer Astrozyt: heller großer Kern umgeben von faserbildendem, sternförmig ausgezogenem Zytoplasma.

(800fach, Semidünnschnitt, Giemsa)





bliebenen Ganglienzellen finden sich chromatolytische, ballonierte, vorwiegend aber geschrumpfte und vakuolisierte Formen. Die Axonveränderungen entsprechen qualitativ denen bei 18-minütiger Ischämie, sind aber z. T. stärker ausgeprägt (Abb. 17). Die Oligodendroglia bleibt weitgehend unverändert.

Bemerkenswert sind die Veränderungen der Astroglia. Nach 19 Stunden zeigen die Astrozyten am Rande der Schädigungszone helle zum Teil gebläht aussehende Kerne. Nekrosen können nicht beobachtet werden. Es sind aber Astrozyten mit verdichtetem Zytoplasma und blasigen Strukturen in der Peripherie eindeutig zu identifizieren. Nach 40 Stunden kann man die Astroglia im Zentrum der Nekrose nicht mehr nachweisen. Besonders charakteristisch für die schwere ischämische Schädigung sind die diffusen perivaskulären Ödemzonen (Abb. 18). Im Neuropil treten ausgedehnte, optisch fast leere Räume auf, die an den Untergang der astrozytären Fortsätze denken lassen, zum Teil aber auch von Markscheidenauftreibungen herrühren. Dieses ist im Semidünnschnitt nicht eindeutig auszumachen.

Die Gefäße zeigen ebenfalls schwerwiegende Veränderungen. 40 Stunden p.o. finden sich teils kollabierte, teils dichte, von sich ablösender Mikroglia besetzte Gefäße (Abb. 19). Ganz vereinzelt kommt es auch zu kapillären Blutungen vor allem in der Zona intermedia (Abb. 16). Als einziges progressives Element findet sich in diesem Stadium die Mikrogliazelle, die im Nissl-Bild durch die inhomogenen und relativ plumpen Fort-

sätze auffällt.

Spätstadium (Abb. 21). Im Spätstadium wird die zentrale Erbleichungszone durch ein Narbengewebe ersetzt. Im Zentrum sind die Ganglienzellen geschwunden, in den angrenzenden Bezirken sind vereinzelt noch chromatolytische Neurone anzutreffen. Eine zellige Infiltration mit Mikroglia, mesenchymalen Zellen und Makrophagen breitet sich vom Vorderhorn bis in das Hinterhorn aus. Sie enthalten z. T. Eisen oder Fett. Die Kapillaren in diesen Partien sind plump, das terminale Gefäßbett erscheint stark rarefiziert. Die perivaskuläre Astroglia findet sich in Gruppen angeordnet und zeigt dichte Faserbildung.
Die Narbenbildung gibt das Ausmaß der nekrotisierenden Schädigung der zentralen Grisea an. Von einem bestimmten Umfang an hat das mesenchymale Maschenwerk die Tendenz zur Schrumpfung. Diese Umgestaltung vollzieht sich nicht immer seitengleich. Der asymmetrischen Nekrose entspricht klinisch eine seitendifferente irreversible Streckspastik der Hinterläufe.

33 Morphologische Veränderungen an wichtigen Organen

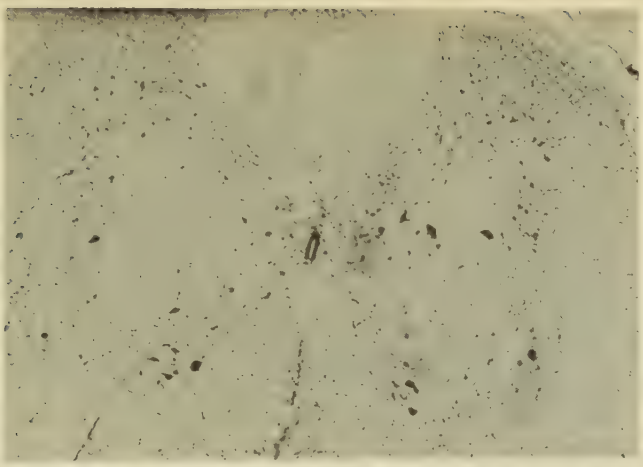
Dünndarm. Bei den überlebenden Ratten ist der Darm sowohl makroskopisch als auch histologisch unauffällig. Dagegen zeigen die meisten postoperativ gestorbenen Tiere eine hämorrhagische

Abb. 16

Lumbalmark, (Tier 97, 25 minütige Ischämie, 40 Stunden p.o.) Zentrale Erbleichung des Vorderhorns und der Basis des Hinterhorns mit relativ kleiner Aussparung der Randstrukturen. Kleine Blutung in der Nähe des Zentralkanals.
(40fach, NISSL)

Abb. 17

Lumbalmark (Tier 235, 18 minütige Ischämie, 19 Stunden p.o.). Axonale Veränderungen: Hydrophile Auftreibung von Markscheiden mit partieller Aufsplitterung der inneren Marklamelle und ballonartige Auftreibung der Axone.
(800fach, Semidünnschnitt, Giemsa)



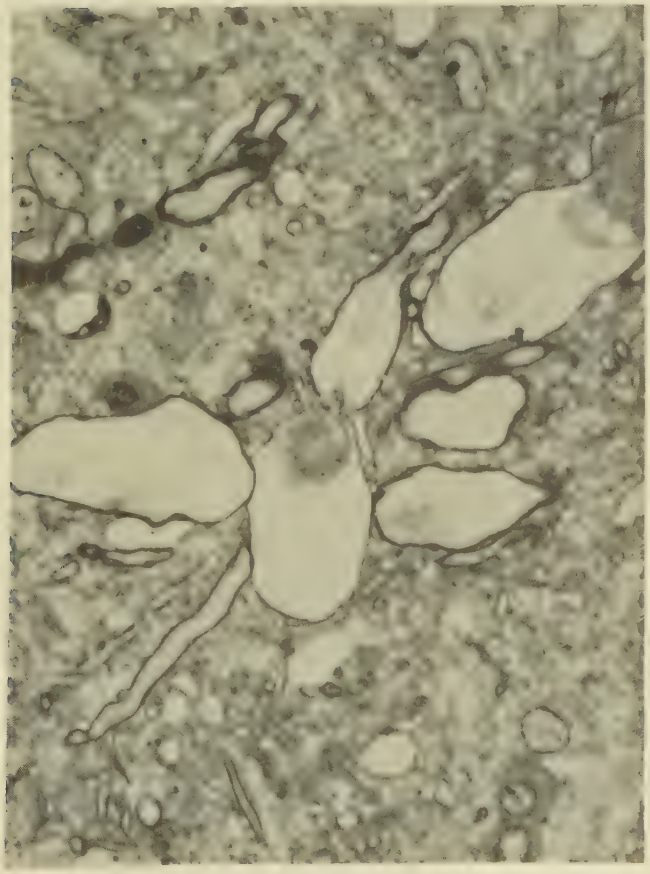


Abb. 18

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 235, 18 minütige Ischämie, 19 Stunden p.o.).

Optisch leere Räume (erweiterter Extrazellularraum) um Kapillaren und im Neuropil. Zwei Ganglienzellen (rechts oben) mit homogenisiertem Zytoplasma (Chromatolyse).

(400fach, Semidünnschnitt, Giemsa)

Abb. 19

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 97, 25 minütige Ischämie, 40 Stunden p.o.)

Mikrozirkulationsstörungen: wechselnde Weite mit teilweisem Kollaps der Kapillaren. Auffallende Zelldichte der Kapillarwand. Geschrumpftes Neuron mit Kernpyknose.

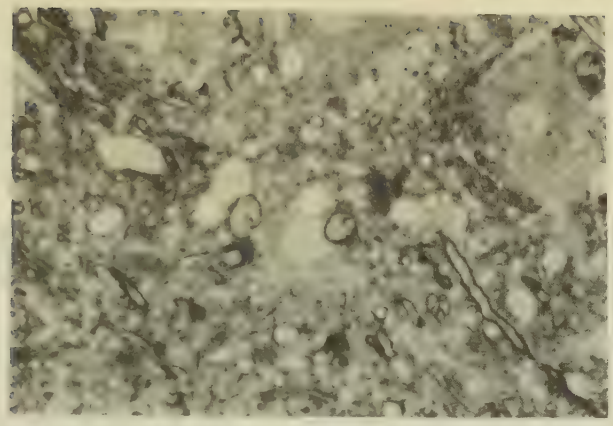
(250fach, NISSL)

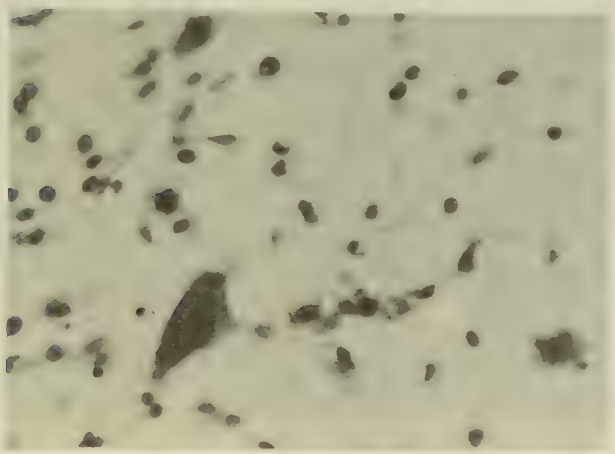
Abb. 20

Lumbalmark, zentrales Vorderhorn (Tier 238, 18 minütige Ischämie, 28 Stunden p.o.).

Perikapilläre Zellaktivierung einer nicht kollabierten Kapillare.

(250 fach, Nissl)





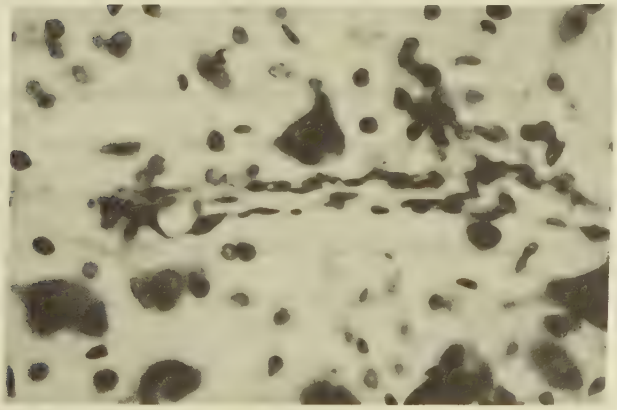


Abb. 21

Lumbalmark (Tier 98, 30 minütige Ischämie, 42 Tage p.o.). Symmetrische zentrale Nekrose des Vorderhorns, der Zona intermedia und des Hinterhorns mit anschließender Proliferation von Mikroglia und mesenchymalen Zellen. Erhaltung der ventromedialen und lateralen Motoneurone. (50fach,Nissl)

Enteropathie mit vorwiegender Lokalisation im Jejunum und im größten Teil des Ileum, in seltenen Fällen auch im Duodenum. Makroskopisch erscheinen die Darmabschnitte blau-schwarz und sehr voluminös. Beim Eröffnen sind blutige Kotmassen zu erkennen.
Mikroskopisch finden sich zahlreiche dilatierte und mit Erythrozyten angefüllte Zottengefäße und ein zum Teil desquamiertes Epithel. Es ist anzunehmen, daß Blutstauung und Stase zur Berstung und Ruptur in das Darmlumen hinein geführt haben.

Niere. Makroskopisch zeigt sich häufiger eine Verbreiterung der Rinde. Histologisch finden sich Tubulusepithelnekrosen in Rinde und Mark, und Zylinder nekrotischer Epithelzellkonglomerate und Erythrozyten im Tubuluslumen.

Lunge und Aorta. Im Operationsgebiet bestehen pleurale Verwachsungen und bei zwei Tieren vom Nahtmaterial ausgehende multiple Abszesse in der Thoraxwand. Außerdem fallen an der Lunge dystelektatische Bezirke unterschiedlicher Größe auf. Histologisch stellt sich die Reaktion der Pleura auf den operativen Eingriff als dünner Fibrinfilm mit eingefangenen Erythrozyten und oberflächlich gelegenen Granulozyten dar.
Die Aorta zeigt im Bereich der Abklemmung eine 2 mm breite ringförmige Endothelläsion. Mikroskopisch finden sich kleine um-

schriebene Nekrosen in Intima und angrenzender Media.

Leber und Milz. Bei Leber und Milz ist kein pathologischer Befund zu erheben.

Tab.3_{11}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) in Abhängigkeit von der Manifestationszeit (Überlebenszeit).

Abkürzungen: d = Tage, h = Stunden, BHH = Basis des Hinterhorns, ZI = Zona intermedia, zVH = zentrales Vorderhorn, n = kleine Neurone, MN = Motoneurone, zn = zentrale Neurone

TIER	ISCHÄMIE-DAUER	ÜBERLEBENSZEIT	LOKALIS. DER SCHÄDIG.	Neuron BETROFFENE NEURONE	Neuron EINZELZELL-NEKROSEN
135	15 min	10 min	0	0	0
136	15 min	10 min	0	0	0
155	15 min (Tusche-Perfusion)	60 min	zVH,ZI	zn,n,MN	0
132	15 min	80 min	zVH,ZI, BHH	zn,n	0
134	15 min	3 h	zVH	zn	0
154	15 min (Tusche-Perfusion)	6 h	zVH	zn,MN	0
131	15 min	7 h	zVH,ZI	zn,n	0
232	18 min	7 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
233	18 min	7 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
130	15 min	8 h	zVH,ZI	zn,n	0
236	18 min	12 h	zVH,ZI	zn,n,MN	0
237	18 min	12 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
234	18 min	19 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
115	24 min	21 h	zVH,ZI	zn,n	+

→ 3_{21}

↓ 3_{12}

Tab.3$_{21}$: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

Abkürzungen: exz.,exzentr.= exzentrisch, Eosinoph.= Eosinophilie, Hyperchr.= Hyperchromasie, Periph.Vak.= periphere Vakuolisierung, Schrumpf.= Schrumpfung, Vakuolis.= Vakuolisierung, Verdämmer.= Verdämmerung. Veränderungen: 0 = keine, (+) = fraglich, + = deutlich, ++ = ausgeprägt.

Neuron			EZR	Astroglia	
PERIKARYON + DENDRIT	KERN	AXON-VERÄND.	ERWEITERUNG	KERN + PERIKARYON	PERIVASK. SCHWELLUNG
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
Tigrolyse Periph.Vak. Schrumpf. Verdämmer.	Pyknosen	0	0	0	0
Tigrolyse	hell, exzentr.	0	0	0	0
Tigrolyse	exzentr.	0	0	0	0
Tigrolyse	groß,exz., unregelm.	0	(+)	0	0
Tigrolyse	groß, exzentr.	0	0	0	0
Tigrolyse Schwellung Eosinoph. Schrumpf.	hell,exz., einzelne Pyknosen	+	++	helle,große Kerne	+
Tigrolyse Schrumpf. Verdämmer.	hell, einzelne Pyknosen	+	++	helle Kerne	++
Tigrolyse	hell,birnenförmig	0	+	0	+
Tigrolyse Periph.Vak. Hyperchr. Eosinoph. Verdämmer.	hell,groß, exzentr.	+	+	0	+
Vakuolis. Hyperchr. Verdämmer.	Pyknosen	(+)	+	helle,große Kerne	++
Tigrolyse Periph.Vak.	sehr hell, exzentr., Pyknosen	+	(+)	0	+
Tigrolyse	hell,exz., Pyknosen	(+)	(+)	0	+

↓3$_{22}$

Tab.3$_{31}$: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

Abkürzungen: Gefäßweite: + = weit, +/- = wechselnd, - = enggestellt; (un)vollst.= (un)vollständig, 0 = keine Veränderung, (+) = fraglich, + - +++ = deutlich - sehr ausgeprägt.

T.	Gefässe			Mikroglia		
	WEITE	PERFUSION	GEFÄSS-KOLLAPS	PERIVASK. AKTIVIER.	MIKROG.IM NEUROPIL	NEURONO-PHAGIE
135	+	vollst.	0	0	0	0
136	+	vollst.	0	0	0	0
155	+/-	unvollst.	0	0	0	0
132	+/-	zum Teil unvollst.	0	0	0	0
134	+	vollst.	0	0	0	0
154	+/-	unvollst.	0	(+)	0	0
131	+	zum Teil unvollst.	0	0	0	0
232	+/-	zum Teil unvollst.	(+)	0	0	0
233	+/-	unvollst.	0	+	0	0
130	-	sehr unvollst.	0	+	0	0
236	+	zum Teil unvollst.	0	+	0	0
237	+	vollst.	0	+	+	0
234	+/-	zum Teil unvollst.	(+)	+	+	0
115	+/-	unvollst.	0	+	+	0

Tab.3_{12}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

TIER	ISCHÄMIE-DAUER	ÜBERLE-BENSZEIT	LOKALIS. DER SCHÄDIG.	Neuron BETROFFENE NEURONE	Neuron EINZELZELL-NEKROSEN
114	24 min	24 h	zVH,ZI	zn,n,MN	0
238	18 min	28 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
223	22 min	33 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
122	15 min	46 h	zVH	zn,MN	0
222	18 min	46 h	zVH,ZI	zn,n,MN	+
121	15 min	48 h	zVH,ZI, BHH	zn,n	0
228	18 min	51 h	zVH,ZI	zn,n,MN	+
227	18 min	55 h	zVH,ZI	zn,n,MN	0
125	15 min	66 h	zVH	zn	0
127	15 min	68 h	zVH,ZI	zn,n	0
230	18 min	70 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	0
229	18 min	72 h	zVH,ZI, BHH	zn,n	0
225	20 min	77 h	zVH,ZI, BHH	zn,n,MN	+
126	15 min	93 h	zVH	zn	0
124	15 min	94 h	zVH	zn	0

→ 3_{22}

↓ 3_{13}

Tab.3_{22}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

Neuron			EZR	Astroglia	
PERIKARYON + DENDRIT	KERN	AXON-VERÄND.	ERWEITERUNG	KERN + PERIKARYON	PERIVASK. SCHWELLUNG
Schwellung Vakuolis. Hyperchr. Verdämmer.	hell, exzentr.	(+)	+	0	0
Tigrolyse Schwellung Schrumpf. Verdämmer.	hell, exz., einzelne pyknosen	+	++	helle Kerne	+
Schwellung Verdämmer.	hell, groß, exzentr.	+	++	helle Kerne	+
Tigrolyse Schwellung	hell, exzentr.	++	+	0	0
Tigrolyse Schwellung	hell, exzentr.	+	+	0	+
Tigrolyse Vakuolis. Schrumpf. Verdämmer.	hell, exz., Pyknosen	0	(+)	0	0
Tigrolyse Schwellung Verdämmer.	hell, exz., einzelne Pyknosen	+	+	helle Kerne	+
Tigrolyse Schwellung	hell, exzentr.	0	+	0	+
Tigrolyse Schwellung	hell, exzentr.	0	(+)	0	0
Tigrolyse Schwellung	hell, exzentr.	0	+	0	+
Tigrolyse Schwellung Verdämmer.	hell, exzentr.	0	++	0	+
Schwellung Tigrolyse	hell, exz.,	0	+	0	0
Schwellung	hell, exz., Pyknosen	0	+	progressive Astroglia	+
Tigrolyse Schwellung Verdämmer.	hell	o	+	progressive Astroglia	0
Tigrolyse Schwellung Schrumpf.	0	0	+	progressive Astroglia	0

3_{32} →

3_{23}

Tab.3_{32}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

T.	Gefässe			Mikroglia		
	WEITE	PERFUSION	GEFÄSS-KOLLAPS	PERIVASK. AKTIVIER.	MIKROG.IM NEUROPIL	NEURONO-PHAGIE
114	-	zum Teil unvollst.	0	++	+	(+)
238	+	vollst.	0	++	+	(+)
223	+	zum Teil unvollst.	0	++	++	(+)
122	+/-	zum Teil unvollst.	0	++ Mitosen	++	0
222	+/-	zum Teil unvollst.	0	++	++	0
121	+/-	vollst.	0	++	+	(+)
228	+	vollst.	0	++ Mitosen	++	+
227	+	vollst.	0	+ Mitosen	++	+
125	+/-	zum Teil unvollst.	0	++	+	+
127	+/-	zum Teil unvollst.	0	+	++	+
230	+/-	vollst.	0	+ Mitosen	++	++
229	+/-	zum Teil unvollst.	0	+	++	+++
225	+/-	zum Teil unvollst.	0	++	++	+++
126	+/-	zum Teil unvollst.	0	+ Mitosen	+	++
124	+/-	zum Teil unvollst.	0	+	+	++

↓ 3_{33}

Tab.3_{13}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

Ganglienzelldichte: 0 = unverändert, - = vermindert, -- = stark vermindert.

TIER	ISCHÄMIE-DAUER	ÜBERLE-BENSZEIT	LOKALIS. DER SCHÄDIG.	Neuron BETROFFENE NEURONE	Neuron GANGLIEN-ZELLDICHTE
128	15 min	5 d	zVH	zn	--
129	15 min	5 d	zVH	zn	0
133	15 min	6 d	zVH	zn	0
139	15 min	6 d	zVH	zn	--
224	20 min	6 d	zVH,ZI	zn,n	--
140	15 min	6 d	zVH	zn	-
144	15 min	7 d	zVH	zn	0
145	15 min	7 d	zVH,ZI	zn,n	-
112	20 min	9 d	zVH,ZI	zn,n	--
138	15 min	10 d	zVH,ZI	zn,n	0
113	20 min	11 d	zVH,ZI, BHH	zn,n	-
239	18 min	21 d	zVH,ZI, BHH	zn,n	-
221	15 min	78 d	zVH	zn	0

→ 3_{23}

Tab.3_{23}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

Neuron			EZR	Astroglia	
PERIKARYON + DENDRIT	KERN	AXON-VERÄND.	ERWEITERUNG	KERN + PERIKARYON	PERIVASK. SCHWELLUNG
Tigrolyse Verdämmer.	hell	0	(+)	progressive Astroglia	0
Verdämmer.	hell	0	0	progressive Astroglia	0
Tigrolyse	0	0	(+)	progressive Astroglia	0
Tigrolyse	hell, birnenförmig	0	0	progressive Astroglia	0
Tigrolyse (vereinz.) Verdämmer.	länglich, unregelm.	0	(+)	progressive Astroglia	0
Tigrolyse (vereinz.) Verdämmer.	hell, exzentr.	0	0	progressive Astroglia	0
Tigrolyse Verdämmer.	hell, exzentr.	0	+	progressive Astroglia	0
Tigrolyse Verdämmer.	0	0	0	progressive Astroglia	0
Tigrolyse (vereinz.) Verdämmer.	0	0	0	progressive Astroglia	0
Tigrolyse (vereinz.) blasses Zytoplasma	0	0	0	progressive Astroglia	0
Tigrolyse Vakuolis. Schrumpf. Verdämmer.	hell, eosinoph., exzentr.	0	(+)	progressive Astroglia	0
blasses Zytoplasma	länglich, birnenförm.	0	0	progressive Astroglia	0
blasses Zytoplasma	0	0	0	progressive Astroglia	0

→ 333

Tab.3_{33}: Morphologische Einzelbefunde in der grauen Substanz des Rückenmarks nach kürzerer Ischämiedauer (15-24 min) ff.

T.	Gefässe			Mikroglia		
	WEITE	PERFUSION	GEFÄSS-KOLLAPS	PERIVASK. AKTIVIER.	MIKROG.IM NEUROPIL	NEURONO-PHAGIE
128	+	zum Teil unvollst.	0	+	+	+
129	+	vollst.	0	+	+	++
133	+	vollst.	0	+	+	+
139	+	vollst.	0	(+)	+	++
224	+/-	zum Teil unvollst.	0	+	+	+++
140	+	vollst.	0	(+)	++	++
144	+	vollst.	0	(+)	++	+
145	+	vollst.	0	(+)	++	+
112	+	vollst.	0	+	+	+
138	+/-	zum Teil unvollst.	0	(+)	++	+
113	+/-	zum Teil unvollst.	0	+	++	+
239	+	vollst.	0	(+)	++	(+)
221	+	vollst.	0	0	++	0

4 DISKUSSION

Die funktionellen und morphologischen Ergebnisse zeigen, daß das Modell der temporären Rückenmarksischämie an der Ratte reproduzierbar ist:

1. Das Rückenmark der Ratte weist, wie schon von MATSUSHITA und SMITH (47) gefunden, bei geeigneter Methode eine genügende Ischämieempfindlichkeit auf, die mit der anderer Spezies gut übereinstimmt. (7, 34, 66). Aber auch in dieser Versuchsreihe ist das Ischämiemodell nicht soweit standardisierbar, daß man anhand der Abklemmungsdauer das Ausmaß der Schädigung voraussagen kann.
2. Die postischämisch auftretende schlaffe-spastische Paraparese stimmt weitgehend mit anderen Befunden an der Ratte und denen unter vergleichbaren Bedingungen gewonnenen an der Katze (66) überein. Abweichungen ergeben sich nur im Ausmaß der auftretenden Störungen und in ihrem zeitlichen Ablauf.
3. Die bisher an der Ratte noch nicht untersuchten morphologischen Läsionen sind in ihrer Topik und in ihrem Charakter gut mit den an anderen Tierspezies gefundenen Veränderungen vergleichbar.

ad 1. Die Ischämieempfindlichkeit ist wesentlich von dem Ausmaß der Restdurchblutung abhängig. KROGH fand 1945 (42) an Kaninchen nach 5-minütiger Okklusion der thorakalen Aorta bei Th 12 noch eine minimale Restzirkulation im Lumbalmark, die 7 % der normalen

Durchblutung betrug. Zum anderen mußte HÄGGQUIST (28) feststellen, daß bei äußerer Abklemmung der Bauchaorta oft erst eine mehrfache Kompression zur gewünschten Paraparese führte. Eine solche unvollständige Okklusion der Aorta kann bei der von uns gewählten Methode ausgeschlossen werden. Trotzdem zeigt sich, daß gleiche Ischämiezeiten unterschiedlich schwere Läsionen zur Folge haben können (s. u.). Offenbar sind also Vollständigkeit und Dauer der Abklemmung nicht allein für die resultierenden Schäden verantwortlich zu machen.

Erhebliche Unterschiede der Ischämietoleranz sind im wesentlichen auf die Plastizität der Rückenmarkszirkulation und die Variabilität der Gefäßversorgung zurückzuführen (36). Letztere ist vor allem durch eine unterschiedliche Ausbildung der extramedullären Anastomosen (74) bedingt.

VAN HARREVELD und TYLER (68) stellten eine unterschiedliche Ischämieempfindlichkeit bei Temperaturänderungen fest. Dieser Befund konnte im Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen von MATSUSHITA und SMITH (47) bestätigt werden (s. u.). Weiterhin ist das Alter der Tiere von Bedeutung. Das jüngere Tier zeigt gegenüber Anoxie eine größere Resistenz (47). Schließlich müssen noch eine zögernde Wiederherstellung des Gesamtkreislaufes (Hypotension) und postoperativ anhaltende Ventilationsstörungen (Hypoxie) als Faktoren für eine mangelhaft standardisierbare Ischämietoleranz angesehen werden.

Damit bestätigte sich trotz strenger Standardisierung der Versuchsbedingungen (Abklemmungshöhe und - zeit, Temperatur, Alter) die Aussage von MÜNZER und WIENER (51) "Sicher ist, daß man es nicht in der Hand hat, den Erfolg der Kompression vorauszubestimmen."

ad 2. Die bisher einzigen Untersuchungen über die spinale Ischämie bei der Ratte von MATSUSHITA und SMITH (47) beschränken sich auf die funktionellen Veränderungen der Tiere. Der typische Ablauf mit einer Umwandlung der postoperativen schlaffen in eine spastische Paraparese wurde sowohl von MATSUSHITA und SMITH (47) als auch von uns beobachtet. Abweichend zeigte sich in den eigenen Versuchen eine Abhängigkeit des Beginns der Streckspastik von der Ischämiedauer. Während unsere Tiere nach 15 minütiger Ischämie 3 - 6 Stunden später eine spastische Paraparese zeigten, nach 25 minütiger Ischämie jedoch erst 12 - 24 Stunden später spastisch erschienen, geben MATSUSHITA und SMITH (47) eine Latenz von 3 - 5 Stunden an. Entsprechend den kürzeren Ischämiezeiten von 15 und 18 Minuten (MATSUSHITA und SMITH wählten 21-25 Minuten) wiesen unsere Tiere wesentlich seltener die irreversible Streckspastik auf (s.Tab.2). Bleibende schlaffe Paraplegien wurden überhaupt nicht beobachtet.

Zum anderen deutet das Auftreten leichterer neurologischer Störungen, vereinzelt sogar irreversibler Streckspastiken auch bei kürzeren Okklusionszeiten auf den Einfluß der Temperatur hin. MATSUSHITA und SMITH verhinderten die Auskühlung der Ratten während der Operation nicht. Dagegen wurde die Körpertemperatur unserer Tiere konstant bei 36 - 37°C gehalten, (ohne Aufheizung Abfall der Rektal-Temperatur auf unter 35°C). Das erklärt nicht nur die größere Ischämieempfindlichkeit des Rückenmarks, sondern auch die erhöhte Mortalität der Tiere in unseren Versuchen.

ad 3. Die histologischen Untersuchungen am Lumbalmark der Ratte haben gezeigt, daß nach temporärer Aortenokklusion Ausfälle in der grauen Substanz resultieren, die prinzipiell denen bei anderen Spezies entsprechen. EHRLICH und BRIEGER (19) und MÜNZER und WIENER (51) fanden nach einer ungefähr einstündigen Abklemmung der Bauchaorta beim Kaninchen eine subtotale Zerstörung der grauen Substanz. Dagegen wiesen KROGH (42) und BLASIUS und ZIMMERMANN (7) darauf hin, daß das Zentrum des Vorderhorn am frühesten und intensivsten betroffen wird, während die Randpartien mit den Motoneuronen zum größten Teil erhalten bleiben. HÄGGQUIST (28) fand 1936 eine Mitbeteiligung der Zona Intermedia und der ventralen Teile des Hinterhorns, die nicht zur Ischämiedauer korreliert war. BLASIUS und ZIMMERMANN (7) beobachteten eine Schädigung des Hinterhorns nur nach längeren Ischämiezeiten.

Eigene Untersuchungen bestätigen die Abhängigkeit der Schädigungsausbreitung von der Okklusionszeit. Nach 15-minütiger Ischämie ist nur das Zentrum des Vorderhorns, nach 18 Minuten zusätzlich die Zona Intermedia und Basis des Hinterhorns und nach 25 - 30 minütiger Ischämie sogar noch der größte Teil des Hinterhorns betroffen (s. Tab. 31).

Nach der von REXED (57) am Rückenmark der Katze eingeführten zytoarchitektonischen Gliederung der Neurone in Laminae, entspricht der Schwerpunkt der Veränderung der Lamina VII, die vorwiegend Interneurone enthält. Die Laminae VI und VIII sind bei längerer Okklusion ebenfalls befallen.

Die meisten Autoren (7,42,66 u.a.) fanden nach Ischämiezeiten bis zu 20 Minuten vor allem Veränderungen einzelner Ganglienzellen, während nach längeren Okklusionszeiten nicht nur die Ganglienzellschädigung massiver ist, sondern alle Strukturen der grauen Substanz betroffen sind. Auch diese Befunde entsprechen denen bei der Ratte. Wenn auch fließende Übergänge bestehen, läßt sich doch der Typ der disseminierten Einzelzellnekrosen nach kürzerer Ischämie vom Typ der kompletten Gewebsnekrose nach längerer Ischämie abgrenzen.

In den bisher vorliegenden Untersuchungen über die Auswirkungen der temporären Ischämie auf das Rückenmark stand die Schädigung

der Ganglienzelle im Vordergrund. Die von uns gefundenen Veränderungen des Neuron entsprechen weitgehend den Beobachtungen früherer Autoren (34, 42, 66). Eine Hypoxie bzw. Ischämie des Gehirns führte prinzipiell zu ähnlichen Ergebnissen (10, 15, 61, 62, 63).

Die früh auftretende Tigrolyse stellt eine leichte, unspezifische Zellalteration dar. Die Ballonierung ist als Kombination einer fortschreitenden Tigrolyse und einer Schwellung des Zytoplasma mit einem exzentrisch liegenden Kern aufzufassen und ist ebenfalls reversibel. Die weitergehende Vakuolisierung des Zytoplasmas, Ausdruck energetischer Mangelsituation und Vorstadium einer ischämischen Ganglienzellerkrankung (15), läßt die Frage nach der Reversibilität offen. Von diesem Stadium aus kann es jedoch zur "Kolliquation" der Nervenzelle durch fortschreitende Vakuolisierung, Schwellung und Verlust von Zell- und Kernmembran kommen. Bei der primären Schrumpfung des Perikaryon und der proximalen Dendriten wurden elektronenmikroskopisch (59) zwei Formen der Entwicklung gedeutet: solche, die in einem "atrophischen" Zustand verharren und solche, die der Kolliquationsnekrose anheimfallen. Neurone mit eosinophilem und blassem Zytoplasma und einem pyknotischen Kern zeigen irreversible Schäden an.

Feinere Veränderungen der Ganglienzelloberfläche und der

synaptischen Kontakte sind lichtmikroskopisch nicht zu differenzieren. Die Messungen von GELFAN und RAPISARDA (25) und GELFAN et al. (26) und die ultrastrukturellen Befunde von VAN HARREFELD und KHATTAB (70) weisen jedoch auf tiefgreifende Störungen der interneuronalen Beziehungen im zentralen Vorderhorn hin (Deafferenzierung, Schrumpfung der Dendriten, Zelluntergang).

Entgegen früheren Annahmen konnte in neuerer Zeit nachgewiesen werden (7, 24, 42, 47, 69), daß vorwiegend die kleineren Neurone der zentralen Grisea und erst in zweiter Linie die großen Motoneurone betroffen sind. Der bevorzugte Befall der kleineren Ganglienzellen, der sich auch in unseren Befunden findet, kann nicht als Hinweis auf eine selektive Vulnerabilität dieses Neuronentypes gewertet werden. Bereits KROGH (42) sah als Ursache für die Spastik die stärkere Schädigung des zentralen Vorderhorns und damit auch der dort lokalisierten Ganglien- und Gliazellen an. Unsere Untersuchungen zeigen ebenfalls die Abhängigkeit der Ausfälle von der Schädigungsausbreitung und damit von der Ischämiedauer (s. Tab. 3). Gegen eine besondere Empfindlichkeit einzelner Neuronentypen spricht auch das Nebeneinander verschiedener Schädigungsstufen besonders bei den kleineren Neuronen. Die Neigung der spinalen grauen Substanz zur zentralen Gewebsnekrose bei geringerer Alteration der Randstrukturen zeigt, daß die ischämisch bedingten Ausfälle den ganzen Gewebsverband, mit Akzentuierung im Zentrum, betreffen, wobei die Vulnerabilität einzelner Zelltypen eine unter-

geordnete Rolle spielt.

In der funktionellen und morphologischen Verbindung neuronaler und gliöser Gewebsbestandteile nehmen die Astrozyten eine wichtige Stellung ein (29). Ihr inniger Kontakt zu den Kapillaren (II, 12) verleiht ihnen eine besondere Bedeutung bei ischämischen Experimenten. Es ist bemerkenswert, daß es postischämisch im zentralen Vorderhorn, also dort, wo auch die Ganglienzellschädigungen auftreten, zu Veränderungen der perivaskulären Strukturen kommt.

Das perivaskuläre Ödem weist auf eine Schädigung (Schwellung, Retraktion, partielle Zerstörung) der zytoplasmatischen Fortsätze der Astrozyten hin. Andere Autoren (43, 60) beobachteten nach verschiedenen Hirnläsionen eine Zunahme des extrazellulären Raumes. Sie führen dieses Ödem auf eine Ablösung oder Ruptur der Astrozytenfortsätze zurück. Auch in unseren Versuchen konnte die Veränderung der Astrozytenfortsätze elektronenmikroskopisch bestätigt werden (59). Nach kürzerer Ischämie tritt eine Schwellung der distalen Fortsätze und eine Glykogenakkumulation auf, während es nach stärkerer Ischämie zur Ablösung von den Kapillaren kommt. Dabei spielt die Retraktion von Zellfortsätzen möglicherweise die Hauptrolle. Gleichzeitig wird die Ruptur und die Abschnürung nekrotischer Astrozytenfortsätze beobachtet.
Mit der Schädigung der Astroglia wird die Integrität des Neuropils,

speziell der Gefäßgliaschranke gestört. Bei einer stärkeren Alteration der astrozytären "Füllmasse" (72) kommt es dann zum Zusammenbruch der Gefäßgliaschranke. Eine neuere Arbeit von WOLFF (73) zeigt, daß die Astrozyten (mit Perikaryon und Fortsätzen) 20-25 %der grauen Substanz ausmachen. Durch ihre zahlreichen protoplasmatischen und fibrösen Fortsätze, die ihnen das höchste Oberfläche/Volumen - Verhältnis aller Zellelemente des ZNS verleihen, kontrollieren die Astrozyten fast alle Interzellularspalten (EZR). Daraus wird klar, daß bei einer Schädigung der zytoplasmatischen Fortsätze der Astroglia besonders die Nahtstellen zu anderen nervösen Elementen des ZNS, nämlich der Kontakt zu den Oberflächen der Dendriten, Synapsen und den Myelinscheiden, empfindlich getroffen werden. Von Umfang und Schwere dieses Prozesses ist es abhängig, ob eine vollständige Gewebsnekrose oder disseminierte Einzelzellnekrosen resultieren.

Hinsichtlich der Bedeutung der Gefäße für die Vulnerabilität der spinalen Grisea stellt sich einmal die Frage nach dem Zusammenhang zwischen intramedullärer Gefäßversorgung und der Topik der Läsion, zum anderen nach der Rolle der postischämischen Mikrozirkulationsstörungen. Zum Problem angeblicher Mangeldurchblutung und spezifischer Vulnerabilität bestimmter Rückenmarksabschnitte

sind Vermutungen über die Gefährdung minderversorgter Segmente und vaskulärer Territorien des Rückenmarksquerschnittes angestellt worden (1, 14, 36, 74, 76, 77). In dieser Arbeit interessiert uns besonders die vaskuläre Versorgung des Rückenmarksquerschnittes, also die intramedulläre Gefäßarchitektur.

Die ventralen 2/3 des Querschnittes, nämlich das Vorderhorn, die Zona Intermedia, die Kommissur und die Basis des Hinterhorns werden von den Zentralarterien aus der A. Spinalis anterior versorgt, das dorsale Drittel mit dem restlichen Teil des Hinterhorns von den dorsolateralen Längsanastomosen. Die seitlichen Randgebiete der weißen Substanz werden durch kleine Rami marginales (Vasacorona) gespeist. Dabei ist zu bemerken, daß die vaskulären Randzonen des Vorderhorns und die Gefäßterritorien der Basis des Hinterhorns sich überlappen. Das Zentrum des Vorderhorns wird jedoch nur durch die Endabzweigung der A. sulco-commissuralis versorgt. Die Kapillardichte ist in der spinalen Grisea speziell im zentralen Vorderhorn wesentlich höher als in der weißen Substanz. Der mittlere Abstand der Kapillarmaschen beträgt hier nach KADY etwa 40 μ (zit. in 16). Der venöse Abfluß erfolgt über die Sulcusvenen und die zentrifugalen Radiärvenen, die der Vasacorona des arteriellen Systems entsprechen. Nach KROGH (41) beginnen die radiären Venen schon im Zentrum der Grisea, nach GILLIAN (27) erst in den Randzonen.

KADY (38), GILLIAN (27) und CLEMENS (14) vertreten die Ansicht, daß der Rückenmarksquerschnitt entsprechend der Größe und Aktivität des Gewebes genügend versorgt wird. Der bislang bekannte Aufbau der intramedullären Gefäßversorgung erlaubt weder eine Einteilung des Rückenmarkquerschnittes in definierte Gefäßterritorien, noch unterstützt er die von ZÜLCH (76) und PISCOL (54) vermuteten Zonen minderer Blutversorgung. Die Vorderhornnekrose tritt grade nicht in einer Grenzzone zwischen zwei Gefäßterritorien sondern in einem Kerngebiet der A. sulcocommissuralis auf (71). Auch der nach längerer Ischämie auftretende Mitbefall der Basis des Hinterhorns, in der sich zwei Gefäßbereiche überlappen, spricht gegen die Theorie vulnerabler Grenzzonen. Die arterielle Zuflußstörung stellt daher nur ein fakultatives Element in der Pathogenese der ischämischen Rückenmarksläsion dar.

KROGH (41) nahm an, daß der arterielle Teil der Endstrombahn in der Peripherie, der venöse Schenkel dagegen im Zentrum des Vorderhorns liegt. Daraus schloß er auf eine besondere Hypoxiegefährdung des zentralen Vorderhorns. Genauere Untersuchungen hierüber liegen jedoch bis heute noch nicht vor.

Es ist erstaunlich, daß die Zirkulationsunterbrechung gerade in einem sehr reichlich kapillarisierten Gebiet zu Läsionen führt. Offensichtlich spielen Störungen in der intraspinalen Hämodynamik oder Mikrozirkulation eine wesentliche Rolle bei der Entstehung

der ischämischen Nekrose. Beim experimentellen Rückenmarkstrauma zeigen die geschädigten Segmente eine verminderte Perfusion in den kleinen Gefäßen (20, 21). Lokale Dilatationen und Konstriktionen markieren nach Ansicht der letztgenannten Autoren eine Vasoparalyse. Auch wir können Mikrozirkulationsstörungen beobachten. Sie manifestieren sich in einer unterschiedlichen Weitstellung der Kapillaren, die zum Teil mit Erythrozyten angefüllt und zum Teil kollabiert sind. Die Störungen in der frühen postischämischen Phase führen zu einer verminderten Perfusion der betroffenen Rückenmarksabschnitte. Ähnliche, jedoch weitergehende und detailliertere Beobachtungen wurden am Gehirn nach experimentell gesetzten anoxisch-ischämischen Läsionen gemacht, wobei nach Ingangkommen des Kreislaufes die Rezirkulation in dem geschädigten Gebiet unvollständig war oder sogar ausblieb (4). Dieses "No-Reflow" Phänomen beruht auf einer Obstruktion der Kapillaren, entweder durch extrem geschwollene umgebende Astroglia oder durch Bildung obstruktiv wirkender Blebs aus den geschädigten Gefäßendothelien (32). Mikrozirkulationsstörungen müssen sich in diesem Gebiet mit einer hohen Stoffaustauschrate besonders nachteilig auswirken. Daraus läßt sich ableiten, daß das zentrale Vorderhorn gerade durch seine starke Kapillarisierung gefährdet ist.

Die Proliferation der Mikroglia ist ein regelmäßiges Phänomen,

das als sensible Antwort auf geschädigte oder nekrotische Ganglienzellen zu finden ist (22). Sie stellt wohl eine unspezifische Reaktion dar, denn sie wird nicht nur nach ischämischen Noxen, sondern auch nach toxischen (59a) und traumatischen (2, 6, 40) Läsionen des ZNS gefunden. Im Unterschied zu früheren Untersuchungen tritt in unseren Experimenten eine Vermehrung der Mikroglia bereits nach 8 - 12 Stunden auf (MÜNZER und WIENER (51): 10-14 d , BLASIUS und ZIMMERMANN (7): 30 h, TUREEN (66): 28 h).

Viele Autoren, die sich mit der Aktivierung der Mikroglia beschäftigt haben, interessierte vornehmlich deren Herkunft. Es besteht keine Einigkeit darüber, ob sich die aktivierte Mikroglia erst aus ortsständig ruhenden Mikrogliazellen oder aus undifferenzierten Vorstufen (75) entwickelt oder ob haematogene Zellelemente sich erst im Neuropil zur Mikroglia ausdifferenzieren (2, 40). Unsere Untersuchungen können diese Frage nicht befriedigend klären.

Die Pathogenese der ischämischen Rückenmarksläsion kann nicht mit einer selektiven Vulnerabilität des Neuron erklärt werden; denn es finden sich nebeneinander verschiedene Schädigungsstufen gleicher Neuronentypen in einem umschriebenen Gebiet und nach

längeren Manifestationszeiten treten lichtmikroskopisch sichtbare Veränderungen der Glia und Gefäße auf.

Die Topik mit dem bevorzugten Befall des zentralen Vorderhorns und der Charakter (Typ 1 und 2) der Läsion in der spinalen Grisea erfordern eine Einbeziehung aller Gewebselemente und möglichen systemischen Faktoren in die Diskussion der formalen Genese.

Unter den systemischen Faktoren dürfte neben der Vollständigkeit und Dauer der Ischämie vor allen Dingen eine postoperativ andauernde Hypotension bei gleichzeitiger azidotischer Stoffwechsellage (65) zu einer Modifizierung der primären Gewebsläsion führen. Der persistierenden Hypotension kommt, wie die Blutdruckversuche gezeigt haben, beim schweren nekrotisierenden Schädigungstyp nach längerer Okklusionszeit eine besondere Bedeutung zu.

Erste Veränderungen der besonders empfindlichen Astroglia (55) führen zu einer Störung in ihrem Wasser- und Elektrolythaushalt. Die Manifestation ist eine Schwellung der astrozytären "Füllmasse" (72) vor allem im perikapillären Raum. Die resultierende Gefäßkompression verursacht Mikrozirkulationsstörungen, die ihrerseits die Versorgung des umliegenden Gewebes weiter verschlechtern, da.h. zu einer Potenzierung der zentralen Anoxie führen.

Eine Schädigung der Gefäße mit Bildung obstruktiver Blebs (13, 32)

oder einer unterschiedlichen Weitstellung der Kapillaren (Vasoparalyse n. FRIEDE und GOOGKIN (21)) rufen eine Verlangsamung oder Stase des Blutflußes mit gesteigerter Gefäßpermeabilität hervor. Der Flüssigkeitsaustritt in die umgebende Astroglia mit Ödembildung löst den gleichen Circulus vitiosus wie oben beschrieben aus.

Die Entwicklung der ischämischen Rückenmarksläsion von disseminierten Ganglienzellnekrosen bis hin zur schweren Gewebsnekrose ist nur erklärbar durch das Zusammentreffen von zentral verstärkter und verlängerter Anoxie mit gleichzeitiger Insuffizienz der Astroglia und mangelhafter Mikrozirkulation.

Die Lichtmikroskopie kann nicht darüber entscheiden, welcher der Mechanismen der formalen Genese einer ischämischen Ganglienzellläsion tatsächlich zugrunde liegt. Ihr Vorteil ist die Möglichkeit der genauen Lokalisation und Charakterisierung einer Schädigung und die simultane Erfassung verschiedener, aber gleichzeitig ablaufender histologischer Veränderungen. Eine genaue Strukturanalyse der einzelnen Zelle und ihrer Grenzflächen ist mit lichtmikroskopischen Methoden nicht zu erreichen. Die wertvolle Ergänzung mit Semidünnschnitten erlaubt zwar eine bessere Erkennung und Zuordnung der geschädigten Strukturen, besonders hinsichtlich der engen Verzahnung einzelner ZNS-Elemente, doch die Detailläsion und eine genaue Bestimmung der Kriterien des

Zelluntergan ges bleibt ultrastrukturellen Untersuchungen vorbehalten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer intrathorakalen Aortenokklusion in Höhe des 5. ICR wurde an der Ratte eine temporäre Ischämie des Rückenmarks erzeugt. Die resultierenden funktionellen und morphologischen Veränderungen wurden in ihrem zeitlichen Ablauf studiert.

Prädilektionsort der Schädigung ist das zentrale Vorderhorn der lumbalen Intumeszenz. Je nach Schwere der Ischämie lassen sich zwei unterschiedliche Läsionstypen voneinander abgrenzen:
Beim Schädigungstyp 1 (in der Regel nach 15-24 minütiger Ischämie) finden sich vorwiegend disseminierte Nekrosen von Ganglienzellen und eine reaktive Gliose. Die Zellnekrosen manifestieren sich zuerst im zentralen Vorderhorn und dehnen sich dann je nach Schwere in die Zona intermedia und die Basis des Hinterhorns aus. Neurologisch zeigen die Tiere eine vorübergehende spastische Paraparese.
Beim Schädigungstyp 2 (in der Regel nach 25-30 minütiger Ischämie) entwickelt sich eine inkomplette Gewebsnekrose mit Untergang von Ganglienzellen, Neuropil und Gliazellen im zentralen Vorderhorn, in der Zona intermedia und in Teilen des Hinterhorns. Der morphologischen Schädigung entspricht eine irreversible Streckspastik beider Hinterläufe.

Das ischämische Ereignis führt zu folgenden feingeweblichen Veränderungen:

1. Lichtmikroskopisch tritt zuerst eine Schädigung der Ganglienzellen in Erscheinung. Es kommt zur Tigrolyse, Ballonierung, Vakuolisierung und Schrumpfung des Zytoplasma mit entsprechenden Kernveränderungen. Die im Zentrum des Vorderhorns gelegenen Neurone sind am stärksten betroffen.
2. Gleichzeitig bildet sich eine Astrogliaschwellung besonders perikapillär aus, die umso häufiger auftritt, je intensiver die ischämische Noxe ist.
3. Wechselnde Weitstellungen der Kapillaren und eine inkomplette Perfusion der terminalen Strombahn weisen auf Mikrozikulationsstörungen hin.
4. Eine Mikrogliaproliferation dient der Phagozytose und Abräumung des nekrotischen Materials.

Diese Veränderungen werden in einem neuen Modell der formalen Genese der ischämischen Rückenmarksläsion diskutiert. Dabei wird der topistische Charakter der Läsion stärker in den Vordergrund gerückt gegenüber früheren Betrachtungen über die selektive Vulnerabilität der Nervenzelle. Postischämisch eintretende Mikrozirkulationsstörungen und ein Ödem der Astroglia weisen auf die komplexe Reaktionsweise aller Gewebselemente hin, die sich

gegenseitig modifizieren, aber auch potenzieren können. Erst durch das Zusammenwirken von zentral verstärkter Anoxie, Insuffizienz der Astroglia und Mikrozirkulationsstörungen läßt sich die besondere Vulnerabilität des zentralen Vorderhorns erklären.

LITERATUR

1 ADAMKIEWICZ, A.: Die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes. I. Die Gefäße der Rückenmarksubstanz. Sitzg. Ber. Akad. Wiss. Wien, math.-nat.Kl.Abt. 3, 84, 469-502 (1881)

2 ADRIAN, E.K., SMOTHERMON, R.D.: Leucocytic infiltration into the hypoglossal nucleus following injury to the hypoglossal nerve Anat. Rec. 166, 99-116 (1970)

3 ALBERT, M.L., GREER, W.E.R., KANTROWITZ, W.: Paraplegia secondary to hypotension and cardiac arrest in a patient who has had previous thoracic surgery. Neurol. 19, 915-918 (1969)

4 AMES, A., WRIGHT, L., KOWADA, M., THURSTON, J.M., MAJNO, G.: Cerebral ischemia.II.The no-reflow phenomenon. Amer.J.Path. 52, 437-453 (1968)

5 BARTSCH, W., SWANK, R.L.: Der Effekt von Herzleistung und Blutdruck auf die Hämodynamik der spinalen Durchblutung. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 72, 1105-1110 (1967)

6 BLAKEMORE, W.F.: The ultrastructural appearence of astrocytes following thermal lesions of the rat cortex J.Neurol. Sci 12, 319-32 (1971)

7 BLASIUS, W., ZIMMERMANN, H.: Vergleichende Untersuchungen über die funktionellen, strukturellen und histochemischen Veränderungen an den Vorderhornganglienzellen des Kaninchenrückenmarkes bei zeitlich abgestufter Ischämie. Pflügers Arch.ges.Physiol. 264, 618-650 (1957)

8 BORST, H.G., LEMBCKE, M.L.: Rückenmarksschädigung nach Operationen an der thorakalen Aorta deszendens. Ärztl. Forschg. 9, 285-299 (1969)

9 BREWER, L.A., FOSBURG, R.G., MULDER, G.A. et.al.: Spinal cord complications following surgery for coarctation of the aorta. A, study of 66 cases. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 64, 368-381 (1972)

10 BROWN, A.W., BRIERLY, J.B.: Anoxic-ischemic cell change in rat brain. Light microscopic and fine-structural observations.
Neurol.J.Sci. 16, 49-58 (1972)

11 CALJAL, S.R.y.: Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres.
(Edition francaise). Madrid:Instituto Ramon y Cajal, 1955

12 CERVOS-NAVARRO, J.: Elektronenmikroskopische Befunde an den Kapillaren der Hirnrinde.
Arch.Psychiat.Z.Neurol. 204, 484-504 (1963)

13 CHIANG, J., KOWADA, M., AMES III, A., WRIGHT, R.L., MAJNO, G.: Cerebral ischemia.III. Vascular changes.
Amer.J.Path. 52, 455-475 (1968)

14 CLEMENS, H.J.: Beitrag des Morphologen zum Problem der spinalen Mangeldurchblutung.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 72, 1059-1080 (1966/67)

15 COLMANT, H.J.: Zerebrale Hypoxie.
Stuttgart: G. Thieme, 1965.

16 CRAIGIE, E.H.: On the relative vascularity of various parts of the central vervous system of the albino rat.
J.comp.Neurol. 31, 429-464 (1919/20)

18 DE BUCK, D., DE MOORE, L.: Lésions de cellules nervons sous l'influence de l'anémie aigue
Nevraxe 2, 2 (1901)

19 EHRLICH, P., BRIEGER: Über die Ausschaltung des Lendenmarkgrau.
Z.Klin.Med. (Suppl.) 7, 155-164 (1884)

20 FAIRHOLM, D.J., TURNBULL, I.M.: Microangiographic study of experimental spinal cord injuries.
J.Neurosurg. 35, 277-286 (1971)

21 FRIED, L.F., GOOGKIN, R.: Microangiographic observations of the experimentally traumatized spinal cord.
J.Neurosurg. 35, 709-714 (1971)

22 FRIEDE, R.L., MILLICENT, J.A.: Responses of thymidine labelling of nuclei in grey matter and nerve following sciatic transection.
Acta Neuropath. 7, 218-231 (1967)

23 GARLAND, H., GREENBERG, J., HARRIMAN, D.G.F.: Infarction of the spinal cord.
Brain 89, 645-662 (1966)

24 GELFAN, S., TARLOV, J.M.: Interneurons and rigidity of spinal origin.
J.Physiol. 146, 594-617 (1959)

25 GELFAN, S., RAPISARDA, A.F.: Synaptic density of spinal neurons of normal dogs and dogs with experimental hind-limb rigidity.
J.comp.Neurol. 123, 73-96 (1964)

26 GELFAN, S., KAO, G., LING, H.: The dendritic tree of spinal neurons in dogs with experimental hind-limb rigidity.
J.comp.Neurol. 146, 143-174 (1972)

27 GILLILAN, L.A.: Veins of the spinal cord.
Neurolog. Minneap. 20, 860-868 (1970)

28 HÄGGQVIST, G.: Die tonische Innervation der Skelettmuskulatur
Z.mikrosk.-anat.Forschg. 44, 169-186 (1938)

29 HAGER, H., LUH, S., RUSCAKOWA, D., RUSCAK, M.: Histochemische, elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen über Glykogenanhäufung in reaktiv veränderten Astrozyten der traumatisch lädierten Säugergroßhirnrinde.
Z.Zellforschung. 83, 295-320 (1967)

30 HENSON, R.A., PARSONS, M.: Ischaemic lesions of the spinal cord: an illustrated review.
Quart.J.Med. 36, 205-222 (1967)

31 HERRICK, M.K., MILLS, P.E.: Infarction of the spinal cord. Two cases of selectiv gray matter involvment secondary to asymptomatic aortic desease.
Arch.Neurol. 24, 228-241 (1971)

32 HILLS, C.P.: Ultrastructural changes in the capillary bed of the rat cerebral cortex in anoxic-ischemic brain lesions
Amer.J.Path. 44, 531-555 (1964)

33 HILL, C.S., VASQUEZ, J.M.: Massive infarction of spinal cord and vertebral bodies as a complication of dissecting aneurysm of the aorta.
Circulation 25, 997-1000 (1962)

34 HOCHBERG, J., HYDEN, H.: The cytochemical correlate of motor nerve cells in spastic paralysis.
Acta physiol. scan. 17, Suppl. 60, 1-63 (1949)

35 JENNINGS, H., NEWTON, M.: Persistent paraplegia after repeated cardiac arrest.
Brit.Med.J. 1969 III, 572-573

36 JELLINGER, K.: Zur Orthologie und Pathologie der Rückenmarksdurchblutung.
Wien-New-York, Springer, 1966

37 JELLINGER, K.: Spinal cord arteriosclerosis and progressive vascular myelopathy.
J.Neurol.Neursurg.Pschychatr. 30, 195-206 (1967)

38 KADYI, H.: Über die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes
Lemberg, Gubrynowicz und Schmidt, 1889

39 KEPES, J.J.: Selective necrosis of the spinal gray matter. A complication of dissecting aneurysm of the aorta.
Acta Neuropath. 4, 293-298 (1965)

40 KÖNIGSMARCK, B.W., SIDMANN, R.L.: Origin of brain macrophages in the mouse.
J.Neuropath. Exp.Neurol. 22, 643-76 (1963)

41 KROGH, E.: Studies on the blood supply to certain regions in the lumbar part of the spinal cord.
Acta physiol. scand. 10, 271-281 (1945)

42 KROGH, E.: The effect of acute hypoxia on the motor cells of the spinal cord.
Acta Physiol. Scand. 20, 263-292 (1950)

43 LONG, D.M., HARTMANN, J.F., FRENCH, L.A.: The ultrastructure of human cerebral edema.
J.Neuropath. exp. Neurol. 25, 373-395 (1966)

44 LONG, D.M., MOSSAKOWSKY, M.J., KLATZO, I.: Glycogen accumulation in spinal cord motor neurons due to partial ischemia.
Acta Neuropath. (Berl.) 20, 335-347 (1972)

45 MADOW, L., ALPERS, B.J.: Involvement of the spinal cord in occlusion of the coronary vessels.
Arch.Neur.Pschychatr. (Chic.) 61, 430-438 (1949)

46 MARINESCO, M.G.: Lesions de la moelle epinière consecutives à la ligature de l'aorte abdominale.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 48, 230-233 (1896)

47 MATSUSHITA, A., SMITH, C.M.: Spinal cord function in post-ischemic rigidity in the rat.
Brain.res. 19, 395-410 (1970)

48 MERKER, G.: Ultrastrukturveränderungen motorischer Vorderhornzellen des Kaninchens unter abgestufter Ischämie.
Z.Zellforschung. 95, 568-593 (1969)

49 MERKER, G.: Die Auswirkungen einer abgestuften Ischämie auf die Ultrastruktur motorischer Vorderhornzellen (Kaninchen).
Verh.Anat.Ges. 63, 423-4 (1970)

50 MOERSCH, F.P., SAYRE, G.: Neurologic manifestations associated with dissecting aneurysm of the aorta.
J.Amer.med.Ass. 144, 1141-1148 (1950)

51 MÜNZER, E., WIENER, H.: Beiträge zur Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems. Erste Mitteilung über die Ausschaltung des Lendenmarkgrau.
Arch.exper.Path.Pharmakol. 35, 113-128 (1895)

52 NEUMAYER, E.: Die vaskuläre Myelopathie.
Wien-New York: Springer, 1967

53 NISSL, F.: Über experimentell erzeugte Veränderungen an den Vorderhornzellen des KaninchenRückenmarkes.
Allg. Psychatr. 48, 675-882 (1892)

54 PISCOL, K.: Die Blutversorgung des Rückenmarks und ihre klinische Relevanz
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 1972

55 RAINE, C.S., PODUSLO, S.E., NORTON, W.T.: The ultrastructure of purified preparations of neurons and glial cells.
Brain Res. 27, 11-24 (1971)

56 REXED, B.: Some observations on the effect of compression of short duration of the abdominal aorta of the rabbit.
Acta Psychiat. (Kbh) 15, 365-398 (1940)

57 REXED, B.: The cytoarchitectonic organisation of the spinal cord in the cat.
J.comp. Neurol. 96, 415-496 (1952)

58 ROTHMANN, M.: Über Rückenmarksveränderungen nach Abklemmung der Aorta abdominalis beim Hunde.
Neurol.Zentralblatt 18, 2-9 (I.) u. 61-69 (II) (1899)

59a SCHNEIDER, H.: Elektronenmikroskopische Befunde bei selektiven Läsionen der spinalen grauen Substanz
Habilitationsschrift 1971

59 SCHNEIDER, H., DRALLE, J.: Ultrastructural changes in the rat spinal cord after temporary occlusion of the thoracic aorta.
Acta neuropath. (Berl.) 26, 301-315 (1973)

60 SCHRÖDER, J.M., WECHSLER, W.: Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma. Acta Neuropath. 5, 82-111 (1965)

61 SCHOLZ, W.: Die nicht zur Erweichung führenden, unvollständigen Gewebsnekrosen (Elektive Parenchymnekrose). Hdb.spez.anat.Histol. 13/1B, 1284-1325. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

62 SCHOLZ, W.: An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. Hdb.spez.anato.Histol. 13/1B, 1326-1383. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

63 SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin, J. Springer, 1922

64 THOMPSON, G.B.: Dissecting aortic aneurysm with infarction of the spinal cord. Brain, 79, 111-117 (1956)

65 THORN, W., HEITMANN, R.: PH der Gehirnrinde vom Kaninchen in situ während perakuter, totaler Ischämie, reiner Anoxie und in der Erholung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 258, 501-510 (1954)

66 TUREEN, L.L.: Efects of experimental temporary vascular occlusic on the spinal cord. I. Correlation between structural and functional changes. Arch.Neurol. (Chic.) 35, 789-807 (1936)

67 VAN HARREVELD, A., MARMONT, G.: The course of recovery of the spinal cord from asphyxia. J. Neurophysiol. 2, 101-111 (1939)

68 VAN HARREVELD, A., TYLER, D.B.: The influence of temperature on spinal cord damage caused by asphyxiation. Amer.J.Physiol. 142, 32-39 (1944)

69 VAN HARREVELD, A., SCHADE, J.P.: Nerve cell destruction by asphyxiation of the spinal cord.
J.Neuropath.exp.Neurol. 21, 410-423 (1962)

70 VAN HARREVELD, A., KHATTAB, F.J.: Electron microscopy of asphyxia ted spinal cords of cats.
J.Neuropath.exp.Neurol. 26, 521-536 (1967)

71 WOLF, G.: Probleme der Rückenmarksdurchblutung.
Med. Welt 29, 1611-8 (1969)

72 WOLFF, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Struktur und Gestalt von Astrozytenfortsätzen.
Z.Zellforschung. 66, 811-828 (1965)

73 WOLFF, J.: Quantitative aspects of Astroglia
VI congres international de neuropathologie, Paris 1970
327-337.

74 WOOLAM, D.H.M., MILLEN, J.W.: The arterial supply of the spinal cord and its significance.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 18, 97-102 (1955)

75 VAUGHN, J.E., HINDS, P.L., SKOFF, R.P.: Electron microscopic studies of Wallerian degeneration in rat optic nerves.I. The multipotential glia. II. Astrocytes, oligodendrocytes and adventitial cells.
J.comp.Neurol. 140, 175-226 (1970)

76 ZÜLCH, K.J.: Mangeldurchblutung an den Grenzzonen zweier Gefäßgebiete als Ursache bisher ungeklärter Rückenmarksschädigungen.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 172, 81-101 (1954)

77 ZÜLCH, K.J.: Die spinale Mangeldurchblutung und ihre Folgen.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72, 1001-1127 (1966)

Ich danke Herrn Prof. Dr. J. Cervós-Navarro, daß er mir die Arbeit im Institut für Neuropathologie ermöglichte. Ich habe dort sehr gern gearbeitet und danke allen für das Verständnis und die Hilfe, die den Problemen und der Durchführung meiner Arbeit entgegengebracht wurde. Das gilt ganz besonders für die Zusammenarbeit mit Frau S. Breithardt und Frau M. Lazaro-Lacalle.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Schneider, der mir das Thema gab und immer bereit war, Schwierigkeiten zu besprechen und mir bei deren Lösung zu helfen.